UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 8

LES ANTICOAGULANTS EN PROSTATECTOMIE

(TRAITEMENT PRÉVENTIF DES THROMBO-EMBOLIES)

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Février 1962

PAR

ANNE-MARIE PORTE-CHAUSSONNET

MEMBRES DU JURY

MM. P. FABRE *Président*
G. RIEUNAU
A. LHEZ
L. LARENG
SARRAZIN *Suppléant*

TOULOUSE
Imp. MÉRIC, LECHA Gérant - 1, rue du May, Toulouse
1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
2e ASSESSEUR . . . . . CADENAT (E.)
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

Professeurs honoraires. . . . MM. VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTA, TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale.	MM. MERIEL	Accouchement et obstétricie sociale.	MM. PONTONNIER
Clinique Médicale.	GADRAT	Anatomie.	LAZORTHES
Clinique chirurgicale et gynécologique.	FABRE (P.)	Anatomie appliquée.	POULHES
Clinique chirurgicale et du Cancer.	GRIMOUD	Anatomie pathologique. . . .	FABRE (J.)
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.	VIRENQUE	Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.	ANDRIEU
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .	BAZEX	Chimie biologique.	VALDIGUIE
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.	MOREL	Electro-Radiologie.	MARQUES
Clinique des maladies des voies urinaires.	LHEZ	Embryologie.	BROUSSY
Clinique médicale infantile et Puériculture.	SOREL	Histologie.	BIMES
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.	N...	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	DARNAUD
Clinique obstétricale.	GUILHEM	Médecine Légale et du Travail.	PLANQUES
Clinique odonto-stomatologique.	CADENAT (E.).	Médecine Sociale.	BOUNHOURE
Clinique ophtalmologique. .	CALMETTES	Parasitologie.	BOUISSET
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . .	CALVET	Pathologie chirurgicale. . .	DAMBRIN
Clinique traumatologique des membres.	RIEUNAU	Pathologie générale et Médecine expérimentale. . .	SENDRAIL
		Physico-Chimie.	AUVERGNAT
		Physiologie.	N...
		Physiologie appliquée et Pharmacologie.	BAISSET
		Physique biologique et médicale.	BUGNARD
		Propédeutique médicale. . .	GERAUD
		Thérapeutique.	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie générale et comparée.	M. COULOUMA	Bactériologie.	Mme ENJALBERT
Pathologie médicale.	MM. LAPORTE (J.)	Physiologie.	MM. LAPORTE (Y.)
Chimie médicale.	M. DOUSTE-BLAZY	Physique médicale.	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Histologie.	MM. PLANEL	Anatomie Pathologique. . .	MM. BOUISSOU
Physiologie.	MONTASTRUC	Parasitologie.	RUFFIE (J.)
Anatomie	MM. BASTIDE	Pathologie expérimentale . .	GLEIZES
Carcinologie	ESTRADE	Physiologie	BESSOU
Anesthésiologie	LARENG	Physique médicale	COMMANAY

AGREGES

Pathologie médicale.	MM. MONNIER, RIBAUT, DELAUDE, CALAZEL	Pathologie chirurgicale (suite) . .	PASQUIE, SOUQUET
		Médecine légale	GREZES-RUEFF
Pathologie chirurgicale. . .	ENJALBERT, FICAT	Odontostomatologie	CADENAT (H.)
		Pédiatrie et Puériculture...	BARDIER
		Rhumatologie.	RUFFIE (R.)

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie.	MM. THOMAS	Oto-Rhino-Laryngologie. . .	MM. CLAUX
Ophtalmologie.	DEODATI	Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON	Histoire Naturelle.	N...
Pharmacie chimique	CAUJOLLE	Matière Médicale.	VINCENT
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU	Chimie pharmaceutique. . .	BLANC
		Pharmacie galénique.	STANISLAS

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Pharmacie.	M. COUTURIER	Sciences Naturelles.	Mme CAUJOLLE, M. ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	M. BREUILLAUD	Sciences Physiques.	M. PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE
Secrétaire . . . . . M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

Commis. . . . . M. BLIGAND
Employée de Bureau. . . . . Mlle BAZANGETTE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 8

LES ANTICOAGULANTS EN PROSTATECTOMIE

(TRAITEMENT PRÉVENTIF DES THROMBO-EMBOLIES)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Février 1962

PAR

ANNE-MARIE PORTE-CHAUSSONNET

MEMBRES DU JURY

MM. P. FABRE *Président*
G. RIEUNAU
A. LHEZ
L. LARENG
SARRAZIN *Suppléant*

TOULOUSE
Imp. MÉRIC, LECHA Gérant - 1, rue du May, Toulouse
1962

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

Sa perte est ma plus graude peine

A MES PARENTS

Avec ma reconnaissance et ma profonde affection.

A MES BEAUX-PARENTS

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MA SŒUR

A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FABRE

Professeur de Clinique Chirurgicale et Gynécologie
Officier de la Légion d'honneur

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse. Nous le remercions de son bienveillant accueil dans son service pendant notre stage d'Externe, et nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0082

A notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIEUNAU

Professeur de Clinique Traumatologique des membres
Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous avez guidé tout au long de nos études médicales, c'est à vous que nous devons d'avoir persévéré dans la voie choisie, nous vous dédions cette Thèse en remerciement des conseils, des encouragements que vous nous avez donnés.

Nous vous assurons de notre respectueux et profond attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LHEZ

Professeur de Clinique des maladies des voies urinaires
Chirurgien des Hôpitaux

Nous vous remercions de nous avoir confié ce sujet de Thèse, de la compréhension avec laquelle vous nous permettez de travailler dans votre service, de vos conseils, de la contribution indispensable que vous avez apportée à la réalisation de ce travail.

Nous vous présentons notre étude comme la marque de notre reconnaissance et de notre dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LARENG

Maître de Conférence agrégé d'Anesthésiologie

Nous avons bénéficié de votre enseignement anesthésiologique, nous sommes heureux de compter parmi vos élèves. Nous vous remercions d'accepter d'être notre juge.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARRAZIN

Professeur agrégé de Chirurgie générale

Avec nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir juger cette Thèse.

A MADAME LE DOCTEUR J. RIEUNAU

Chargée de Cours à la Faculté
Assistante d'Anesthésiologie des Hôpitaux

Nous lui devons nos premiers pas en Anesthésiologie. Ses sages conseils nous ont appris la prudence.

Nous la prions de trouver ici la marque de toute notre reconnaissance pour son enseignement et son accueil compréhensif en tout moment.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAISSEL

Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Assistant d'Urologie

Il a orienté notre travail, nous a aidé de ses conseils et de son expérience personnelle.

Nous lui exprimons nos remerciements sincères et respectueux.

A MADAME LE DOCTEUR N. SCHULLER

Assistante d'Anesthésiologie des Hôpitaux

Nous lui devons beaucoup de notre formation anesthésiologique.

Nous lui exprimons toute notre gratitude et notre amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MIQUEL

Chef de la Clinique Urologique de la Faculté

En remerciement pour sa participation à ce travail et pour son amabilité à notre égard.

INTRODUCTION

Dans la majorité des domaines de la Chirurgie, le traitement anticoagulant systématique a modifié considérablement les suites opératoires faisant pratiquement disparaître la maladie thrombo-embolique et ses complications.

En chirurgie prostatique, bien que la phlébite soit un des principaux dangers et par cela même aurait pu motiver le traitement précoce par anticoagulant, les risques d'hémorragies fréquents en ont jusqu'à présent fait reculer l'emploi systématique.

Ainsi, lors du 53e Congrès Français d'Urologie, les Professeurs P. Fabre et Lhez ont montré que sur un total de 1 000 adénomectomies réalisées par eux à l'hôpital ou en clientèle privée, ils comptaient 14 morts par phlébites et embolies pulmonaires, soit 1,4 %. Le plus grand pourcentage des accidents mortels par Adénomectomies est dû aux embolies.

Mais si tous les urologues sont unanimes à reconnaître l'importance du risque thrombo-embolique, Aboulker, Wolfrom, Quenu, Delinotte exprimèrent leurs craintes d'un traitement préventif et même curatif, n'osant pas employer les anticoagulants avant le 10e jour. Quenu considère même les accidents hémorragiques comme plus fréquents et plus graves que les accidents phlébitiques. Aboulker n'hésite pas à employer la

thérapeutique anticoagulante en chirurgie rénale ou vésicale où l'hémostase peut être meilleure, mais la redoute en chirurgie prostatique.

Nos Maîtres ont, pour leur part, insisté sur les services que pourrait rendre un traitement précoce grâce à la « minutie et à la valeur de l'hémostase et au contrôle journalier de ses effets ».

Notre travail a pour objet d'établir les limites et les possibilités du traitement préventif des Phlébothromboses en nous appuyant sur une préparation soigneuse des malades, une technique chirurgicale précise, une bonne hémostase, une réanimation efficace et un contrôle biologique et clinique rigoureux de la coagulabilité sanguine.

Notre but est de prévenir et d'arrêter le développement des thromboses sans provoquer d'hémorragies importantes.

PLAN

PREMIERE PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

Chapitre premier. — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

A) *Hémostase permanente*
B) *Hémostase réactionnelle*

1) Temps pariétal
2) Temps thrombocytaire
3) La Coagulation
4) Limitation de la Coagulation
5) Rétraction du caillot
6) Fibrinolyse

Chapitre II. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU THROMBUS

A) *Le Thrombus*
B) *Pathogénie du Thrombus*
C) *Facteurs favorisants de la Thrombose*

Chapitre III. — CONTROLE DE LA COAGULABILITE

A) *Temps de Quick ou Taux de Prothrombine*
B) *Temps de Howell*
C) *Test de tolérance à l'Héparine*
D) *Test de consommation de la Prothrombine*
E) *Dosage des Facteurs antihémophiliques*
F) *Dosage différentiel des Facteurs du Complexe Prothrombinique*

DEUXIEME PARTIE

RISQUES ESSENTIELS DE LA PROSTATECTOMIE INTERET D'UN TRAITEMENT SYSTEMATIQUE ANTICOAGULANT EN PROSTATECTOMIE PREPARATION DU MALADE

Chapitre IV. — INTERET D'UN TRAITEMENT SYSTEMATIQUE ANTICOAGULANT EN PROSTATECTOMIE

A) *Le risque hémorragique*
B) *Le risque thrombo-embolique*

Chapitre V. — LUTTE CONTRE L'HEMORRAGIE

A) *Rôle du Chirurgien*
B) *Rôle de l'Anesthésiste*
C) *Préparation pré-opératoire*
D) *Soins per-opératoires*
E) *Réanimation*

Chapitre VI. — LUTTE CONTRE LA THROMBOSE

A) *La correction des troubles des parois vasculaires*
B) *Correction des modifications sanguines*
C) *Lutte contre la stase veineuse*
D) *Lutte contre l'hypercoagulabilité sanguine : Anticoagulants* (1)

(1) Pindione

TROISIEME PARTIE

EXPERIMENTATION

Chapitre VII. — LES OBSERVATIONS

Chapitre VIII. — ENSEIGNEMENT TIRE DE NOS OBSERVATIONS

A) *Analyse des tests recueillis avant l'intervention*

B) *Analyse des tests recueillis avant l'administration de Pindione*

C) *Analyse des tests recueillis après l'administration de Pindione*

— *Première période :* Administration d'une dose importante et constante de pindione au 7e jour (N° 1 à 10)

— *Deuxième période :* Administration de la même dose de Pindione au 4e jour (N° 11 à 15)

— *Troisième période :* Administration d'une dose réduite de Pindione au 4e jour après l'intervention

Chapitre IX. — INCIDENTS ET ACCIDENTS DE NOTRE TRAITEMENT

Chapitre X. — APPLICATION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SYSTEMATIQUE EN FONCTION DES PREMIERES DONNEES RECUEILLIES

PREMIÈRE PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE
DE
L'HEMOSTASE
ET DE LA
COAGULATION

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Un rappel physiologique de l'hémostase est indispensable à la compréhension de ce travail.

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui, en l'absence de toute intervention thérapeutique, tendent à maintenir le sang dans l'appareil circulatoire, que celui-ci soit intact ou lésé par un traumatisme. Nous opposerons donc à *l'hémostase permanente* réalisée par un mécanisme simple : le sang est normalement maintenu dans l'appareil circulatoire grâce à l'intégrité et à l'imperméabilité de l'appareil cardio-vasculaire.

l'hémostase réactionnelle dans laquelle entrent en jeu des mécanismes complexes dont la coagulation du sang constitue le temps capital mais non le seul.

A) HÉMOSTASE PERMANENTE

L'hémostase permanente est d'abord liée à la qualité des parois vasculaires puisque les vaisseaux sanguins sont tapissés d'une couche endothéliale continue et que celle-ci constitue même l'essentiel de la paroi vasculaire des capillaires.

La solidité et l'imperméabilité de cette paroi sont sous la dépendance :

— du système neuro-végétatif,

— de certaines substances à « action trophique » comme l'acide ascorbique, l'acétate de di-α-tocophérol et surtout de substances d'activité vitaminique P,

— de l'équilibre humoral (hormones et en particulier les dérivés de l'adrénaline, équilibre des protéines plasmatiques).

Cette imperméabilité serait en outre renforcée par un autre mécanisme pour lequel les opinions des auteurs divergent. Pour certains le rôle des plaquettes sanguines est soit d'obstruer les petites déhiscences de cet endothélium, soit de sécréter des substances renforçant le tonus endothélial. Pour d'autres un film continu de fibrine se déposerait à l'intérieur des vaisseaux sur leurs parois.

B) Hémostase réactionnelle

Cette hémostase est le fruit d'un ensemble de processus mécaniques et enzymatiques ; elle se présente du point de vue physiologique comme une réaction survenant à la suite d'un stimulus précis : la lésion de l'endothélium vasculaire.

En premier lieu elle met en jeu une série de phénomènes passifs ou réflexes.

1) *Temps pariétal de l'hémostase réactionnelle*

a) *Temps passif :*

— L'élasticité propre des tissus vasculaires intervient.

— Il agit seulement pour les veines et les capillaires.

b) *Temps actif :*

— Il est perceptible dans le système artériel.

— Il est dû à la contraction des musculeuses vasculaires ; c'est un réflexe d'origine sympathique.

Ce spasme vasculaire actif ou passif entraîne un ralentissement du courant sanguin qui permet l'agglutination des plaquettes puis la formation du caillot.

Il apparaît d'ailleurs actuellement que ce spasme est prolongé grâce à la libération de « Sérotonine » par les plaquettes. Cette substance aurait un rôle vaso-constricteur associé à un rôle de sensibilisation du capillaire à l'action de l'adrénaline.

La Cortisone et l'A.C.T.H. agissent, elles, essentiellement sur les composants vasculaires de l'hémostase et plus particulièrement sur la résistance vasculaire.

Cette vaso-constriction est passagère et sa durée varie de quelques minutes à 2 heures environ ; elle peut être étudiée par capillaroscopie. Lorsqu'elle se relâche, l'hémorragie peut reprendre si cet intervalle de temps n'a pas été mis à profit pour faire un caillot stable.

La formation de ce caillot constitue le 2e temps de l'hémostase.

2) *Temps thrombocytaire*

Normalement les plaquettes sanguines ne s'agglutinent pas. Mais dès que l'endothélium vasculaire est traumatisé les plaquettes s'accolent aux fibres conjonctives sous-endothéliales et intervasculaires comme le montrent les récents travaux de Roskam, J. Hugues et Y. Bounameaux. Ce dernier souligne l'inexactitude de l'ancienne hypothèse de « l'opsonification de Roskam ».

Les plaquettes s'agglutinent alors au niveau des fibres conjonctives de la plaie vasculaire de façon instantanée et ne nécessitent aucune intervention préalable des protéines plasmatiques.

Ce mécanisme est encore mal défini. De plus, la lésion vasculaire laisse pénétrer dans la lumière du vaisseau des traces de facteurs tissulaires qui avec les

facteurs prothrombo-plastiques plasmatiques : facteur VIII ou antihémophilique A, facteur IX ou antihémophilique B, facteur X et facteur Hageman activés par les plaquettes en présence de Calcium ionisé, permettent la formation de thromboplastine exogène.

Ainsi le thrombus blanc ou clou plaquettaire de Hayem est formé et prend une double fonction :

— arrêter le sang,

— permettre à la coagulation proprement dite de prendre place grâce à l'irrégularité que constitue sa surface et à la source de thromboplastine qu'il apporte.

Dans les plaies de petites dimensions, le clou hémostatique suffit à lui seul à assurer l'hémostase.

3) *La Coagulation* proprement dite n'a pas cessé de poser des énigmes depuis Alexandre Smith, c'est-à-dire depuis plus de cinquante ans. Mais depuis quinze ans environ les progrès réalisés dans ce domaine sont considérables.

La coagulation seule assure une hémostase solide et durable. Le caillot formé obstrue les vaisseaux lésés et servira ensuite dans le processus de la cicatrisation.

Schématiquement les conceptions de Morawits au début de ce siècle sont toujours valables ; il y a trois étapes dans le phénomène complexe qu'est la coagulation :

— la formation de thromboplastine,

— la formation de thrombine,

— la formation de fibrine.

a) *La formation de Thromboplastine :*

Ce stade est contemporain du temps thrombocytaire. La petite quantité de thromboplastine tissulaire incomplète et inactive libérée par la brèche vasculaire permet la formation de traces de thrombine en présence de calcium ionisé, de glucose et de certains autres facteurs adjuvants comme la proconvertine activée en convertine par un phénomène de contact et le facteur Stuart.

Ces traces de thrombine formée :

— précipitent un peu de fibrinogène en fibrine ;

— président à la « métamorphose visqueuse » de l'agglutination plaquettaire la transformant en une masse homogène fortement attachée à la paroi vàsculaire (travaux de Bounameaux, de Hugues, de Lusher de Berne) ;

— libèrent ainsi la thromboplastine plaquettaire sous l'influence de facteurs intermédiaires tels que le facteur antihémophilique A, le facteur antihémophilique B, le facteur Hageman ;

— activent le facteur V ou proaccélérine en accélérine, laquelle agit à son tour sur la thromboplastine exogène pour former de la thromboplastine endogène.

Ainsi la thrombine accélère par un phénomène d'auto-catalyse sa propre formation.

On voit donc que la thromboplastine représente le produit complexe de l'action de plusieurs ferments.

b) *La formation de Thrombine :*

Elle s'effectue par activation de la prothrombine. Cette dernière est une englobuline à grosse molécule

synthétisée par le foie ; pour cette synthèse la vitamine K est indispensable bien que cette vitamine et ses dérivés ne se retrouvent aucunement dans la molécule de prothrombine.

La prothrombine se transforme en thrombine sous l'influence de différents facteurs qui sont le calcium ionisé, les thromboplastines d'origine tissulaire et plaquettaire (leur action sur la prothrombine est une protéolyse), et des accélérateurs tels que la proconvertine, la proaccélérine et le facteur Stuart.

c) *La formation de Fibrine :*

Dès qu'elle apparaît, la thrombine précipite le fibrinogène en fibrine par un mécanisme de réaction protéolytique.

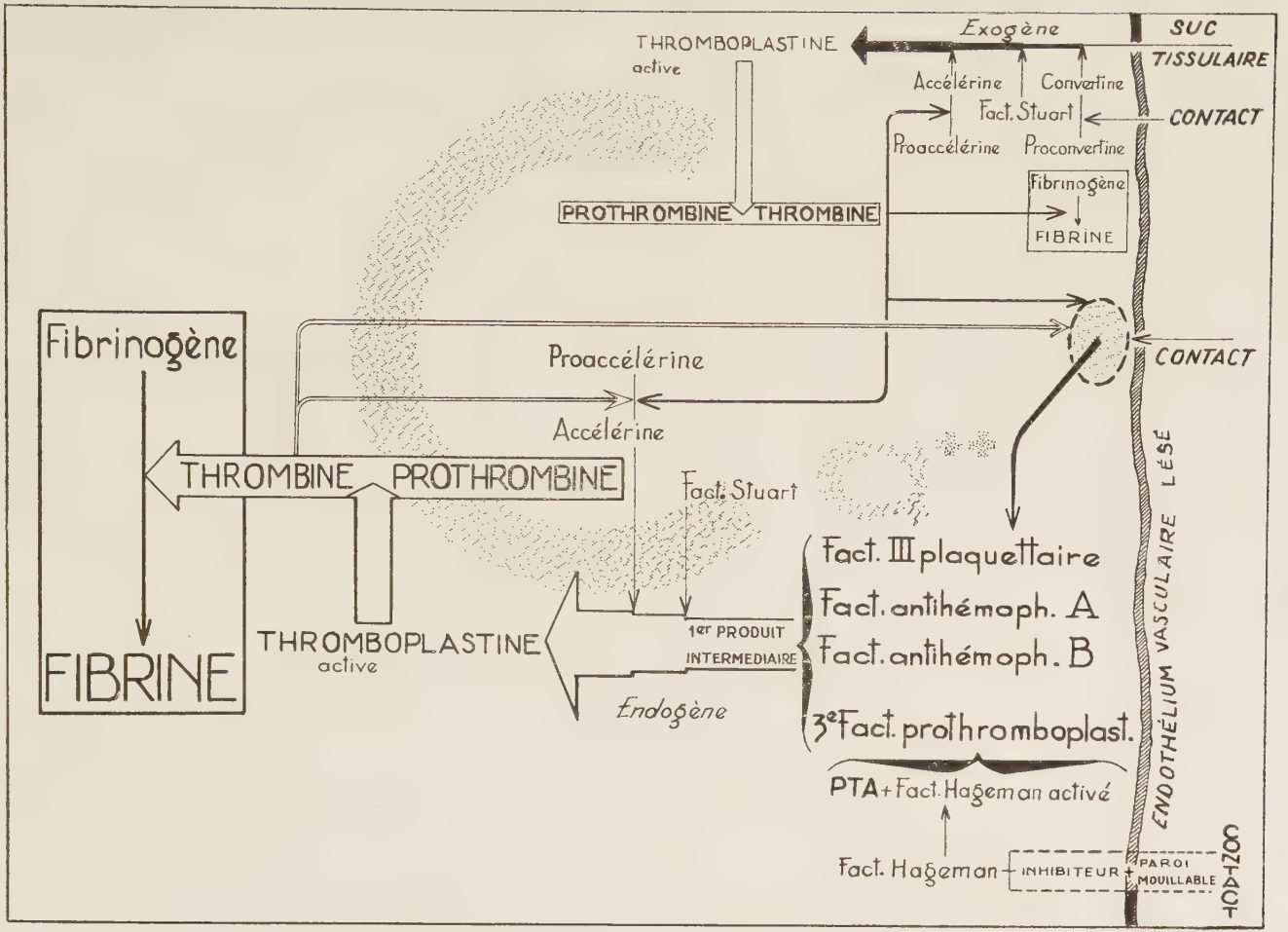
Schéma de Ducos

4) *Limitation de la coagulation*

L'extension du processus de coagulation est limitée par la mise en action d'inhibiteurs nombreux plus ou moins efficaces, qui sont présents dans la coagulation normale. On a émis l'hypothèse que l'inhibiteur physiologique serait l'antithrombine qui est peut-être elle-même activée par des produits formés au cours de la phase précédente. En effet, cet inhibiteur n'agit sur la thrombine qu'après l'action de celle-ci sur le fibrinogène ; il neutraliserait donc uniquement l'excès de thrombine, mais ne s'opposerait pas à la fibrino-formation, car son affinité serait moins grande pour la thrombine que pour le fibrinogène.

5) *Rétraction du caillot*

Ceci est un corollaire de la fonction plaquettaire. Cette rétraction est un phénomène important, car elle



SCHEMA DE DUCOS

permet au caillot d'adhérer aux parois de la plaie et de rétrécir la lumière des vaisseaux. Il s'agit en quelque sorte d'un phénomène passif mais durable qui se substitue à la vaso-constriction vasculaire initiale active mais éphémère.

6) *La Fibrinolyse*

En quelques jours le caillot formé se désagrège sous l'action de la plasmine ou fibrinolyse par une série de réactions protéolytiques. Normalement la plasmine se trouve dans le plasma sous une forme inactive appelée plasminogène ou profibrinolyse. Cette dernière est transformée en plasmine soit par l'action d'un ferment libéré par les tissus : la cytofibrinolysokinase, soit par l'action d'une lysokinase sérique.

A son tour l'action de la plasmine est freinée par une antiplasmine.

En conclusion, nous remarquerons dans les phénomènes complexes de l'hémostase, l'enchevêtrement rigoureux des temps successifs et l'action antagoniste d'une série de facteurs accélérateurs et inhibiteurs.

Qu'un déséquilibre se produise dans un sens ou dans l'autre et l'hémorragie ou la thrombose compliquent les suites de la cicatrisation vasculaire. Ainsi, dans la période post-opératoire, J.-P. Soulier montre que l'hypercoagulabilité sanguine est physiologique et qu'elle est souvent précédée d'une phase d'hypocoagulabilité s'étendant sur les trois ou quatre jours suivant l'intervention. R. Fontaine insiste aussi sur ce caractère presque normal de l'hypercoagulabilité post-opératoire qui, selon lui, est liée à une augmentation de la thromboplastine et de la thrombine.

Nous pouvons réduire efficacement les hémorragies chirurgicales. Par contre, il nous est difficile de freiner directement l'hypercoagulabilité ; seule l'action indirecte des anticoagulants nous permet d'intervenir.

L'étude de l'anatomie pathologique et de la pathogénie du thrombus explique son inhibition par les anticoagulants.

Chapitre II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU THROMBUS

A) Le thrombus

Le thrombus ne constitue pas une masse homogène. Il est formé de trois parties :

a) *Le thrombus blanc ou thrombus de conglutination :*

Il adhère fortement à la paroi vasculaire et constitue le thrombus primitif. C'est un magma plaquettaire contenant quelques leucocytes et quelques rares hématies.

b) *Le thrombus intermédiaire*, ou collet du thrombus ou thrombus stratifié :

Il est juxtaposé au thrombus blanc. Il est constitué de crêtes blanc-grisâtre (crêtes de Zahn) allongées transversalement au sens du courant sanguin et arc-boutées les unes aux autres.

Ces crêtes sont composées de deux bandes distinctes : des bandes blanches accolées entre elles et à la paroi vasculaire, et des bandes rougeâtres formées de fibrine.

Ce thrombus a un aspect très irrégulier.

c) *Le thrombus rouge :*

Homogène et situé en aval du thrombus stratifié, n'adhère pas, ou très peu, à la paroi vasculaire. Il est formé d'un réseaux dense de fibrine emprisonnant dans ses mailles hématies et leucocytes.

La paroi vasculaire présente là où le thrombus lui est attaché des réactions inflammatoires. La zone voisine, qui contient du sang coagulé, n'adhérant pas à la paroi, possède un endothélium intact mais recouvert surtout au niveau des limites intercellulaires de fibrine et de plaquettes.

B) Pathogénie du thrombus

La formation du thrombus se confond avec celle du temps thrombocytaire de l'hémostase et celle de la coagulation.

Rappelons que le thrombus provient :

a) de l'accolement plaquettaire ;

b) de la métamorphose visqueuse des plaquettes et de la formation de prothrombine ;

c) de la précipitation de la fibrine à partir du fibrinogène.

Les deux premiers stades suffisent à assurer l'hémostase. Le troisième ne consolide pas le thrombus, mais donne naissance au thrombus stratifié et au thrombus rouge qui sont des sources d'embolies.

Nous voyons donc :

1) Le rôle essentiel joué par la thrombine dans la genèse de la thrombose, en favorisant la métamorphose visqueuse des plaquettes ;

2) L'importance de la fibrine dans la formation démesurée du thrombus rouge.

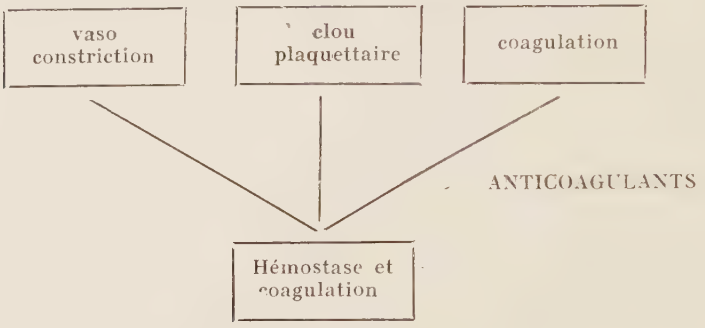
L'efficacité des anticoagulants porte sur deux points :

— Eviter la naissance de thrombus stratifié et de thrombus rouge.

— Arrêter leur extension.

De nombreux travaux (Roskam, Lewalle et Bournameaux) ont démontré cette efficacité. C'est ainsi que l'étude de l'hémostase au niveau de vaisseaux situés dans un mésentère lavé par une solution anticoagulante fait ressortir qu'aux doses thérapeutiques les anticoagu-

lants n'empêchent ni l'accolement des plaquettes à une plaie vasculaire et entre elles, ni la métamorphose visqueuse de ces éléments en un thrombus de conglutination. Ces anticoagulants n'interviennent que par leur action hypocoagulante mais ne gênent pas l'hémostase.



Mécanisme de l'hémostase et action du traitement anticoagulant.

C) Facteurs favorisants de la thrombose

D'autres facteurs favorisent la formation des thromboses :

— l'agression vasculaire ;

— la stase vasculaire ;

— les modifications sanguines.

a) *L'agression vasculaire :*

Leriche avait déjà souligné la valeur de ce facteur en dénonçant les « chirurgiens à thrombose ».

Tous les modes d'agression peuvent être le point de départ de thrombose : grattage, cautérisation chimique ou thermique, agression toxique par produits de désintégration des protéines tissulaires, ischémie tissulaire entraînant une asphyxie des vaisseaux.

Ceci souligne l'importance de la minutie opératoire. Une technique douce, aidée par une bonne connaissance

de la vascularisation de la prostate permettant une énucléation en zone avasculaire, complétée par une hémostase chirurgicale soignée, diminue les causes de thrombose. Le résultat obtenu s'ajoute à celui de l'emploi des anticoagulants.

b) *La stase vasculaire :*

Quick et Jorpes citent comme preuve éloquente le cas des « shelter legs » du « Blitz » londonien : nombre de vieillards longuement assis dans les abris sur des sièges de bois leur comprimant les cuisses au creux poplité présentèrent, en effet, des thromboses veineuses des jambes, suivies d'embolies pulmonaires.

Les thromboses ascendantes basses qui naissent au niveau de la plante des pieds, des mollets, des creux poplités, surviennent toujours chez des alités dont la circulation de retour est gênée.

De même que chez les rétentionnistes âgés on observe souvent des thromboses graves et même mortelles en dehors de toute prostatectomie ; elles sont favorisées par l'immobilité relative imposée à ces malades.

Frimam-Dahl mesure la stase circulatoire au niveau des membres inférieurs chez les opérés : normalement les veines de ces membres se vident en 10 à 20 secondes ; chez les opérés elles se vident en 2 à 4 minutes. Ce retard d'évacuation se prolonge tout le temps de l'alitement.

c) *Les modifications sanguines :*

Elles sont incapables de déclencher la thrombose, mais associées aux autres facteurs elles en facilitent la naissance et la propagagtion. Ce sont :

— une augmentation du nombre des plaquettes et de leur adhésivité ;

— une diminution du rapport albumine/globuline par élévation des globulines et en particulier du fibrinogène ;

— une modification du ph sanguin vers l'acidose ;

— un accroissement de la viscosité sanguine.

La lutte contre ces trois derniers facteurs est importante et nous pouvons en renforcer les effets de façon décisive par l'emploi des anticoagulants.

De l'étude physiologique de l'hémostase et de la thrombose que nous venons de faire, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Il faut intervenir tôt avec les anticoagulants de façon à agir avant l'établissement de la phase d'hypercoagulabilité post-opératoire, c'est-à-dire dès le troisième ou quatrième jour.

Il faut établir une hypocoagulabilité modérée, mais suffisante pour éviter les flèches d'hypercoagulabilité.

Chapitre III

CONTROLE DE LA COAGULABILITE

Nous avons dirigé notre traitement sous contrôle du bilan d'hémostase par un laboratoire spécialisé : le centre de transfusion sanguine de Toulouse. En effet, seule une étude minutieuse de la coagulation révèle l'état de coagulabilité sanguine et permet une surveillance valable de ce traitement.

Prélèvement du sang :

Il doit être fait dans des conditions particulières pour nous permettre d'interpréter sans inexactitude les résultats.

Le prélèvement ne doit pas contenir de substances étrangères et de suc tissulaire ; le sang retiré doit être aussi peu modifié que possible par rapport au sang natif. Nous avons laissé le garrot modérément serré en fonction de son utilité ; l'aiguille a toujours eu un calibre suffisant, la ponction a été franche.

Le sang a été recueilli dans des récipients à parois lisses, propres et rigoureusement séchés de façon à éviter tout phénomène de paroi, et sur un produit décalcifiant qui lui permet de rester fluide. Nous avons utilisé le mélange de Wintrobe desséché (1 ml de cette solution permet de recueillir 10 ml de sang pur, c'est-à-dire environ 5.5 ml de plasma). Nous pourrions aussi nous servir de résines échangeuses d'ions ou de citrate de soude.

L'échantillon prélevé a été envoyé le plus tôt possible au Laboratoire.

Tous les tests pratiqués ont été comparés à ceux d'un sujet normal qui a servi de témoin. Nous n'avons pas l'intention de décrire les techniques des recherches de ces tests, mais seulement les principes et d'en déduire une interprétation des résultats.

A) Temps de Quick ou taux de prothrombine

Il mesure le temps de recalcification d'un plasma décalcifié en présence de calcium et d'un excès de thromboplastine artificielle. On supprime ainsi la première étape de la coagulation et on explore à la fois le complexe prothrombinique, la thrombinoformation et la fibrinoformation.

Il met en évidence un déficit global de la prothrombine et de ses accélérateurs.

On exprime ce temps en pourcentage de prothrombine.

Les renseignements donnés par ce temps de Quick sont indiscutablement incomplets et peuvent être faussés par les troubles hépatiques du sujet. Ce caractère ne doit pas être méconnu. Cette méthode ne peut donc être suffisante que chez des sujets dont on a testé en préopératoire la valeur du parenchyme hépatique et chez lesquels, ces troubles étant absents, on désire surveiller un traitement par les antivitamines K.

B) Temps de Howell

Il étudie le temps de coagulation du plasma décalcifié et recalcifié.

Les résultats sont constants et extériorisent une hypocoagulabilité globale.

Les deux tests précédents sont donc des tests sûrs mais globaux. Nous les avons complétés par des tests plus sensibles.

C) Test de tolérance a l'héparine

Les temps normaux du temps de Howell sont trop courts pour mettre en évidence une hypocoagulabilité ; on a sensibilisé ce test en ajoutant un anticoagulant dans des proportions définies (Héparine 0,5 U., 1 U.).

Ce test vérifie l'hypocoagulabilité de sécurité nécessaire pour éviter la thrombose. Dans les hypoprothrombinémies même frustes, provoquées par les antivitamines K, la déviation de la courbe vers l'hypocoagulabilité est nette.

En effet, le dosage de la prothrombine ne suffit pas pour juger des doses nécessaires d'anticoagulant.

De plus, devant un syndrome hémorragique, si ce test de tolérance à l'héparine est normal, nous pouvons déduire que la coagulation est normale et que l'origine du syndrome est vasculaire (fragilité vasculaire).

Donc nous avons là un test d'une importance pratique considérable qui, mieux que le dosage de la prothrombine, permet d'étudier l'hypocoagulabilité globale de la crase sanguine, de doser et de suivre l'action du traitement par les anticoagulants.

D) Test de consommation de la prothrombine

(Brinkhons, Quick, Soulier, Ducos)

Ce test explore la thromboplastinoformation (technique de J.-P. Soulier ou test de consommation de la prothrombine sensibilisée par l'héparine de J. Ducos).

L'activité de la thromboplastine néoformée d'un plasma peut être évaluée en titrant la prothrombine résiduelle du sérum non transformée en thrombine au cours de la coagulation.

Lorsque cette consommation est insuffisante, nous avons affaire soit à un déficit plasmatique (facteur antihémophilique A, facteur antihémophilique B, facteur Hageman), soit à un déficit plaquettaire que mettra en évidence le test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas.

E) Dosage des facteurs antihémophiliques (Soulier)

Leur présence est indispensable à la thrombinoformation. Leur dosage se fait en utilisant successivement du plasma décalcifié d'hémophile A puis B. La recalcification donne un temps de coagulation long. Ce temps se raccourcit si on ajoute un peu de plasma témoin apportant des facteurs antihémophiliques A ou B. Par comparaison on dose de même les facteurs antihémophiliques du sujet à tester.

Ces deux derniers tests ont été pratiqués et nous ont permis d'éliminer les anomalies constitutionnelles du malade pouvant troubler le processus.

F) Dosage différentiel des facteurs du complexe prothrombinique (Proaccélérine, Convertine et Prothrombine)

On retire artificiellement à un plasma l'un des trois facteurs ci-dessus, puis on y ajoute un peu de plasma témoin : le temps de coagulation qui était très long se raccourcit en raison de l'apport du facteur manquant.

On compare ce résultat à celui obtenu en ajoutant le plasma du malade.

Ces dosages s'expriment en secondes et permettent de suivre l'action des anticoagulants plus spécialement sur l'un de ces facteurs.

Outre tous ces tests et dosages, nous avons aussi étudié la lyse du caillot pour éliminer les phénomènes de fibrinolyse anormaux.

Par contre, nous n'avons pas recherché le temps de saignement, le signe du lacet et le temps de coagulation. Ces examens, faits au lit du malade, demandent à être pratiqués dans les mêmes conditions et par les mêmes opérateurs pour avoir une signification ; malgré cela les résultats sont peu fidèles. Nous avons préféré nous appuyer uniquement sur les résultats plus constants du laboratoire, puisque nous en avions la possibilité.

DEUXIÈME PARTIE

RISQUES ESSENTIELS DE LA PROSTATECTOMIE

INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT SYSTÉMATIQUE ANTICOAGULANT

PRÉPARATION DU MALADE

Chapitre IV

INTERET D'UN TRAITEMENT SYSTEMATIQUE ANTICOAGULANT EN PROSTATECTOMIE

Avant d'établir notre traitement systématique par les anticoagulants, nous avons évalué l'importance des deux risques opposés qu'encourent les opérés âgés.

— Le risque hémorragique ;

— Le risque thrombo-embolique.

A) Le risque hémorragique

Certaines causes d'hémorragies proviennent du malade :

— hypertension ;

— fragilité vasculaire due à l'état de cachexie ;

— avitaminose C et P ;

— sensibilité particulière aux antivitamines K, soit par déficience hépatique avec impossibilité de synthétiser la prothrombine, soit par déficience rénale aboutissant à un non métabolisme des anticoagulants.

D'autres sont liées à l'intervention qui est en général très hémorragique.

B) Le risque thrombo-embolique

Causes liées au malade :

— l'âge avancé ;

— état général altéré ;

— activité musculaire réduite ;

— cardiopathies fréquentes (sclérose du myocarde, infarctus ancien, insuffisance ventriculaire) ;

— lésions vasculaires (varices des membres inférieurs) ;

— hypertension ;
— quelquefois infections.

Causes dues à l'intervention :
— immobilisation fréquente avec sonde à demeure chez les rétentionnistes ;
— siège de l'ablation (petit bassin) ;
— réaction post-opératoire hypercoagulante.

Toutes ces causes ont été cotées par différentes équipes chirurgicales de façon empirique, mais utilisées couramment dans les différentes chirurgies (cotation de Merle d'Aubigne en chirurgie orthopédique, de Martinet et Fréville en chirurgie gynécologique, de Farmen et Smithwick en chirurgie générale).

Nous pouvons également, en chirurgie prostatique, nous appuyer sur ces cotations pour évaluer le risque le plus probable.

Ainsi coté, le risque thrombo-embolique nous paraît le plus élevé. C'est cette raison qui justifie notre emploi *systématique* des anticoagulants.

Remarquons d'ailleurs qu'il est relativement facile de lutter contre une hémorragie alors que nous n'avons pas de moyens pour parer à une embolie.

Chapitre V

LUTTE CONTRE L'HEMORRAGIE

Cette lutte concerne particulièrement le chirurgien aidé par l'anesthésiste.

A) Rôle du chirurgien

a) *Pendant l'intervention :*

Son souci doit être de réaliser une intervention atraumatique et d'assurer une hémostase aussi parfaite que possible. Une technique opératoire précise et une connaissance de la vascularisation de la prostate sont indispensables. Nous ne les rappelerons pas. Nous renvoyons à la description de la Technique Opératoire du Professeur Fabre (Adénomectomie, *Encycl. Méd. Chir.*, 18555-A 70, pp. 5, 6, 7, 8, 9) dont les principaux temps sont : médiane sous-ombilicale - incision transversale de la vessie - exploration de la région du col et du trigone - incision de la muqueuse cervicale au bistouri électrique - clivage et exérèse de l'adénome - hémostase de la loge - fermeture de la vessie sur sonde urétrale - fermeture de la brèche musculo-aponévrotique et de la peau, et à la thèse de A. Talazac, faite dans le Service de la Clinique Urologique (Vascularisation de la Prostate, *Thèse*, 1958).

Nous insisterons particulièrement sur *l'hémostase*, temps primordial de l'intervention, dont la valeur sera déterminante pour la conduite de la thérapeutique anticoagulante.

Des points en X prenant les bords de la muqueuse et de la sous-muqueuse du col et l'épaisseur des parois de la loge prostatique permettront d'aveugler les vais-

seaux de la sous-muqueuse et ceux qui abordaient l'adénome à travers les parois de la loge. Les principaux vaisseaux sont situés à 5 H et 7 H, mais la suture hémostatique doit faire le tour de l'incision cervicale. Parfois le souci de l'hémostase oblige à placer un ou deux points profonds passés dans l'épaisseur de la paroi de la loge en ressortant très près de la section urétrale.

La perfection de l'hémostase est un facteur de sécurité, peu importe qu'elle soit longue à réaliser. La transfusion per-opératoire supprime les inconvénients de la durée.

b) *Après l'intervention :*

Le chirurgien doit s'assurer que la sonde fonctionne parfaitement ; une rétention vésicale serait source d'hémorragie.

B) Rôle de l'anesthésiste

Son rôle essentiel est de palier sur le champ à la spoliation sanguine en période anesthésique et post-anesthésique. Il doit prévenir, réduire, compenser les hémorragies chez ces opérés fatigués dont les défenses de l'organisme sont mal assurées. Le vieillard, en effet, supporte mal l'hémorragie qui engendre collapsus, anoxie, ischémie rénale et anémie traînante.

C'est dire l'importance que revêt la préparation soigneuse du malade, lui permettant de « faire les frais » de l'acte chirurgical.

C) Préparation pré-opératoire

Elle s'appuie sur les résultats des examens systématiques faits à tous nos malades, sans exception.

— *Examens cliniques :* urologique, cardiaque, respiratoire, général, psychique.

— *Examens para-cliniques :*

- Bilan chimique complet, urée sanguine, protides, hématocrites, examen des urines ;
- Urographie intraveineuse sans compression pour azotémie $< 0{,}70$ g) ;
- Radioscopie pulmonaire ;
- Electrocardiogramme.

La préparation antihémorragique porte sur les points suivants :

a) Correction de l'anémie par transfusion de sang isogroupe et isorhésus pour rétablir à l'avance une masse sanguine normale et une protidémie normale (obs. n^{os} 9, 20) et administration de protéolysats pour augmenter la nutrition (obs. n^{os} 8, 7).

b) Correction de la carence vitaminique (vitamines A, B, C, P) pour améliorer la résistance physique et vasculaire ; les vitamines C et P agissant en synergie, favorisent l'action de l'adrénaline et s'opposent à l'histamine pour diminuer la perméabilité des capillaires.

c) Amélioration respiratoire par la recherche d'une meilleure circulation pulmonaire : nous asséchons les sécrétions et arrêtons les infections par aérosols antibiotiques et eupnéiques. Grâce à ce traitement l'oxygénation est améliorée pendant l'intervention et l'hypercapnie, génératrice d'hémorragie, est diminuée.

d) Amélioration cardiaque et vasculaire suivant les résultats de l'électrocardiogramme et les prescriptions des spécialistes. Si besoin est, une préparation médica-

menteuse est appliquée aussi longtemps qu'il est nécessaire pour obtenir une meilleure nutrition cardiaque une diminution des résistances périphériques permettant aux vaisseaux de mieux s'adapter au volume sanguin (obs. n°s 7, 9 et 11).

D) Soins per-opératoires

Conduite à tenir pour l'anesthésie :

L'anesthésie générale n'a aucune influence favorable contre le saignement, quelquefois même elle l'aggrave. Le curare, le protoxyde d'azote, la rétention de gaz carbonique sont rendues responsables d'hémorragies graves.

Nous évitons surtout les dépressions respiratoires : elle entraînent chez des hommes âgés déjà sub-anoxiques au point de vue cardiaque, pulmonaire, cérébral et rénal un risque anoxique supplémentaire contre lequel ils ne peuvent réagir. Notre souci est donc de maintenir une oxygénation convenable malgré l'insuffisance fonctionnelle due à la diminution de l'ampliation thoracique et à la sclérose pulmonaire qui limitent les échanges.

Nous recherchons une anesthésie stable, qui régularise le saignement opératoire et favorise l'hémostase chirurgicale, assez profonde au moment de l'énucléation, progressivement plus légère pour favoriser la rétraction et l'hémostase de la loge prostatique. En effet, les passages irréguliers du sommeil au réveil provoquent des réflexes végétatifs avec à-coups hypertensifs et hypotensifs successifs, facteurs d'hémorragie.

E) Réanimation

Chez les sujets âgés la capacité d'accumuler des réserves et de les libérer est très diminuée et la moindre réduction non compensée de la masse sanguine aboutit au choc contre lequel l'organisme ne peut lutter.

La même préoccupation de compensation des pertes se pose en période per-opératoire et en période post-opératoire.

a) *En période per-opératoire :*

Nous maintenons la masse sanguine à son taux normal et pour cela nous transfusons un sang isogroupe et isorhésus dès le début de l'intervention, de façon à prévenir les pertes. Nous nous basons sur la mesure du volume de sang recueilli par aspiration après avoir retranché la mesure de la quantité d'urine aspirée au moment de l'ouverture de la vessie. Les transfusions sont légèrement excédentaires de façon à compenser la valeur du liquide perdu par évaporation et absorbé par les compresses.

La prise fréquente de la tension artérielle donne une bonne indication de contrôle de la transfusion.

Ces transfusions per-opératoires ont permis au chirurgien de consacrer tout le temps nécessaire à une bonne hémostase, ce qui réduit ainsi les hémorragies post-opératoires qui, elles, sont difficiles à évaluer.

Cependant il faut agir avec prudence car les risques de surcharge sont importants chez le vieillard au cœur fatigué et aux vaisseaux peu extensibles.

b) *En période post-opératoire :*

La quantité de sang perdu ne peut être mesurée, les premiers jours les urines sont plus ou moins hémorra-

giques. Nous nous basons, pour compenser les pertes, sur le maintien de la tension artérielle et, si nécessaire, sur le résultat de la formule numération sanguine effectuée quarante-huit heures après l'intervention.

Ces pertes sont presque toujours modérées, se tarissent vers le 3^{e} jour et souvent même vers le 2^{e} jour.

Aucune transfusion urgente n'a été nécessaire, seules des petites perfusions, lentes pour éviter toute surcharge, ont rééquilibré le malade et contribué à sa nutrition.

Chapitre VI

LUTTE CONTRE LA THROMBOSE

L'étude de la physiopathologie de la thrombose a mis en relief les différents éléments qui entrent en jeu dans la thrombose post-opératoire.

L'hypercoagulabilité sanguine en est le principal, mais non le seul.

Dès l'entrée du malade dans le Service nous avons à lutter contre :

— les troubles de la paroi veineuse ;
— les modifications sanguines ;
— la stase veineuse ;
— *l'hypercoagulabilité sanguine.*

A) Correction des troubles des parois vasculaires

Elle entre dans le cadre de la préparation générale du malade, préparation vitaminique, protidique en particulier.

B) Correction des modifications sanguines

Nous rechercherons une meilleure oxygénation des tissus. Nous réduirons les méfaits de l'anémie (hypercoagulabilité réactionnelle favorable à la rétraction du caillot intra-vasculaire selon J.-P. Soulier et M. Larrieu) par une transfusion.

Des perfusions de sérum compenseront la déshydratation s'il y a lieu, pour éviter tout apport de liquide interstitiel riche en thromboplastine dans le compartiment circulant.

Enfin, les infections (vésicales et pulmonaires), fréquentes chez le vieillard, susceptibles d'apport supplémentaire de thromboplastine, sont traitées.

C) Lutte contre la stase veineuse

Avant l'intervention nous pratiquons le lever quotidien.

Après l'intervention la mobilisation du malade doit être précoce. Comme l'ont préconisé Chalier, depuis plus de trente ans et, plus récemment, Thomeret, nous faisons lever nos malades le lendemain de l'intervention. Nous associons au lever précoce la gymnastique au lit (« Promenade au lit » des auteurs germaniques) qui consiste en mouvements actifs des membres inférieurs. Dans quelques cas de vieillards très fatigués ou de prostatectomies très hémorragiques, au début, nous n'avons employé que cette dernière méthode.

D) Lutte contre l'hypercoagulabilité sanguine

La lutte contre les divers éléments que nous avons décrits n'est qu'un moyen de prévention contre la thrombose, elle reste insuffisante pour éviter cette complication. L'élément essentiel, *l'HYPERCOAGULABILITE*, échappe aux soins décrits : il est par contre accessible à une thérapeutique directement efficace par les anticoagulants.

Nous avons employé les antivitamines K. Ils inhibent par leur substitution à la vitamine K la synthèse hépatique de la prothrombine et de la proconvertine : cette dernière est la plus affectée lors de l'application ou de l'arrêt du traitement. Par contre, la proaccélérine d'origine plasmatique n'est pas influencée.

L'intensité de l'hypoprothrombinémie qui fait suite à leur absorption dépend avant tout de deux facteurs :

— Le premier est lié au métabolisme du médicament, c'est-à-dire à sa rapidité d'absorption par le tube digestif et à celle de son élimination par le rein.

— Le second est lié au métabolisme de la vitamine K. Plus il y a de vitamine K, plus la résistance au traitement sera grande. Par contre la sensibilité aux antivitamines K sera augmentée dans le cas de trouble d'absorption de cette vitamine, ou de diminution du métabolisme hépatique.

Leur action est d'autant plus importante que le sang est moins coagulable, car l'hypocoagulabilité qu'elle confère s'ajoute à celle qui existait.

Elles agissent avec un temps de latence après leur absorption, aussi devons-nous surveiller leur application.

Contrôle de l'action des antivitamines K

Deux séries de tests permettent de contrôler l'hypocoagulabilité ainsi provoquée :

a) Ceux qui mesurent la résultante de ces effets sur la coagulabilité globale (temps de coagulation ou temps de Howell, test de tolérance à l'héparine) ;

b) Ceux qui mesurent les effets du médicament choisi (déficit en facteur du complexe prothrombinique ou taux de prothrombine, dosage de la proconvertine et de la prothrombine).

L'examen des tests de ce bilan d'hémostase a été confié au Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse.

Nous n'avons pu toujours avoir les résultats des tests quotidiens pour les raisons suivantes : difficulté de ponction, prélèvement coagulé ou insuffisant, difficultés matérielles diverses et malades incompréhensifs, refusant la ponction. De plus, des fautes de prélèvements, des erreurs de mesure rendues faciles par la complexité des techniques utilisées, les erreurs propres au témoin (variation de coagulation d'un témoin à un autre) viennent altérer les résultats.

Malgré cela, les indications d'ensemble pour chaque malade nous sont précieuses.

Le retard apporté dans la réception des résultats nous a parfois gênés pour réajuster rapidement les doses nécessaires et nous a amenés à rechercher par une surveillance clinique les signes de phlébite possible et surtout les accidents hémorragiques.

Nous avons surveillé particulièrement les urines qui extériorisent rapidement les hémorragies des vaisseaux de la plaie opératoire.

L'anticoagulant expérimenté dans le Service est *PINDIONE* ou Di-Phényl-indane-dione - C^{15} H^{10} O^{2}. Ce médicament a été découvert en 1947 par Meunier, Mentzer et Molitio, puis étudié en France par de nombreux auteurs, dont J.-P. Soulier et J. Gueguen.

Son action anticoagulante présente plusieurs avantages :

a) Pindione agit vite et s'élimine vite ; la baisse du taux de prothrombine se manifeste vers la 12e heure, se

prolonge 24 à 36 heures, puis le taux de prothrombine remonte rapidement pour atteindre le niveau normal en 48 heures.

b) Les effets des doses croissantes de Pindione, selon Favre-Gilly et coll., et Breda et coll., montrent une proportionnalité des effets anticoagulants aux doses faibles et la faible influence des doses fortes. Ceci nous assure d'une certaine sécurité.

c) Les effets de Pindione sont assez uniformes, tout au moins pour une même catégorie de malades. Les conditions d'âge, l'état hépatique et rénal peuvent donner une orientation dans le choix de la dose, la susceptibilité individuelle est peu importante.

d) Sa toxicité est faible. Rappelons quelques expérimentations faites sur l'animal ; chez le lapin il faut atteindre 400 mg/kg pour que la dose soit léthale, soit 120 fois la dose thérapeutique (J.-P. Soulier et Gueguen).

Sur ce même animal 50 mg/kg par jour, soit 25 fois la dose thérapeutique, tous les jours pendant plusieurs semaines, ne provoquent pas d'effet toxique (Jacques, Taylor, Lepp). Sur le chien, 50 cg à 3 g par kg, pendant 50 jours, allongent à l'infini le temps de prothrombine pendant la plus grande partie de cette période. Les autopsies ne révèlent aucune lésion attribuable au produit dans le cœur, les poumons, le foie, les intestins, mais une certaine dégénérescence graisseuse au niveau du rein.

En clinique, aux doses thérapeutiques, les nombreux examens de laboratoire, notamment faits par Blaustein, n'ont pu mettre en évidence aucune altération de la fonction hépatique, du taux de sédimentation,

du nombre des plaquettes sanguines, des globules blancs, de la fonction rénale à la suite de traitements même prolongés par Pindione.

e) Il est bien supporté par le malade mais il a l'inconvénient de teinter les urines en rouge-orangé (qui ne peut toutefois être confondu avec le sang).

Nous avons prescrit Pindione à toutes les prostatectomies pour adénome, en éliminant volontairement les cancers de la prostate qui peuvent être à l'origine d'une fibrinolyse importante.

Notre première expérimentation a porté sur 22 malades ayant subi une adénomectomie et dont l'âge a varié entre 60 et 90 ans. Une seule fois nous n'avons pu donner cet anticoagulant : dans les suites opératoires une hématurie importante a nécessité des coagulants et des transfusions, cet adénome ayant été très hémorragique même avant l'intervention (obs. n° 20).

Pour déterminer une technique d'administration de l'anticoagulant nous avons, dans un premier temps, partant d'une dose importante et fixe, rapproché de plus en plus la première prise du jour de l'intervention, puis dans un deuxième temps, diminué la dose pour pouvoir agir de plus en plus précocement tout en éliminant les dangers et en contrôlant biologiquement l'efficacité de notre thérapeutique.

TROISIÈME PARTIE

EXPÉRIMENTATION

Chapitre VII

LES OBSERVATIONS

Pour tous nos malades la technique opératoire a été la même : adénomectomie transvésicale selon la technique décrite par le Professeur Pierre Fabre.

L'hémostase a été satisfaisante et suffisante.

La réanimation, pour la plupart de nos malades, a nécessité une transfusion per-opératoire et de petites transfusions post-opératoires dont la quantité totale a varié selon les malades entre 350 cc et 700 cc. En moyenne un seul flacon de sang a suffi à rééquilibrer le malade et le complément passé lentement a eu surtout un but alimentaire chez nos opérés âgés et anémiés.

Nous ne noterons donc au cours de l'exposé de nos observations que les particularités sortant de ce cadre.

OBSERVATION 1

M. G... (J.), 67 ans. Hospitalisé le 5-12-60 pour troubles dysuriques dus à un adénome prostatique soulevant fortement le fond vésical. Etat général médiocre, amaigrissement sensible en deux mois. Urée : 0,45.

Intervention le 9-12-60 (Pr Lhez). Suites opératoires simples. Les urines sont claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 7e jour. Doses : 200 mg ou 4 c le 1er jour de traitement, 100 mg ou 2 c, puis 50 mg ou 1 c par jour. L'hypocoagulabilité minimum est obtenue en 10 jours. Taux de prothrombine (T de P) 50 %. Test de Howell Héparine (T de HH 13-10, malade-témoin). Ce malade est donc sensible au traitement.

OBSERVATION 2

M. V... (J.-M.), 71 ans. Hospitalisé le 29-11-60 pour rétention aiguë due à une volumineuse prostate. Etat général moyen. Urée : 0,25. Cœur sénile et sclérose pulmonaire.

Intervention le 16-12-60 (Dr Miquel). Suites opératoires simples. Les urines sont claires le 2e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 7e jour. Doses : 4 c, 2 c puis 1 c/jour. Malade très sensible le 3e jour après le traitement. Tous les tests indiquent l'hypocoagulabilité. T de P : 35 % ; T de HH 14'/10' ; temps de Howell 3'/2'. Déficit important en proconvertine. Très vite cette hypocoagulabilité diminue mais reste modérée sous l'influence des doses d'entretien de pindione.

OBSERVATION 3

M. D... (F.), 72 ans. Hospitalisé le 19-12-60 pour un volumineux adénome de la prostate. Etat général bon. Urée : 0,30.

Intervention le 23-12-60 (Pr Lhez). Suites opératoires simples. Urines claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 7e jour. Doses : 4 c, 2 c puis 1 c par jour. L'administration de Pindione augmente progressivement l'hypocoagulabilité initiale de ce malade tout au long de son séjour dans le service.

OBSERVATION 4

M. S... (J.), 67 ans. Hospitalisé le 31-1-61 pour épisodes de rétention aiguë, nécessitant des sondages fréquents, provoqués par un volumineux adénome de la prostate. Etat général mauvais. Emphysème pulmonaire, sclérose et dilatation bronchiques sans retentissement cardiaque. Apparition en outre d'une miliaire bilatérale récente traitée. Urée : 0,40 g.

Intervention le 13-1-61. Suites opératoires simples. Nous n'avons eu aucun ennui pulmonaire. Les urines sont claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 7e jour. Doses : 4 c, 2 c, puis 1 c par jour. Malade hypo, puis hypercoagulable dès le 4e jour après l'intervention. Très sensible à Pindione, une hypocoagulabilité nette se maintient pendant toute la durée du traitement. T de P : 25 % ; T de HH 16/10. Gros déficit en proconvertine.

OBSERVATION 5

M. G... (P.), 60 ans. Hospitalisé le 16-1-61 pour pollakiurie due à un volumineux adénome. Etat général très bon. Urée : 0,40 g. Urographie intraveineuse : vessie de lutte.

Intervention le 20-1-61 (Pr Lhez) : Vessie scléreuse très épaisse ayant une forme de cylindre avec une région inguinale extrêmement profonde. Mise en place très difficile des écarteurs. Ablation d'un petit adénome. Hémostase très difficile mais finalement efficace supprimant toute hémorragie. Suture selon la technique habituelle. Adénome : 50 g. Durée de l'intervention : 1 h. 10. Suites opératoires : urines claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione le 7e jour. (4 c, 2 c, puis 1 c par jour). Malade modérément sensible. Semble être avant l'intervention en hypercoagulabilité malgré T et P 65 %, le T de HH 9"/10". Le traitement conduit à l'hypocoagulabilité minimum au bout de 11 jours. T de P 45 % ; T de HH 14/9. Puis elle décroît rapidement.

OBSERVATION 6

M. C... (F.), 63 ans. Hospitalisé le 18-1-61 pour troubles dysuriques. Etat général excellent. Urée : 0,35 g.

Intervention le 25-1-61 (Dr Miquel). Suite opératoires : chute de T A dans la soirée du jour de l'intervention vite relevée par une transfusion de sang et tonicardiaques. Urines claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione le 7e jour, 4 c, 2 c, puis 1 c par jour. Réaction hypercoagulante à l'intervention. Malade sensible au traitement. L'hypocoagulabilité est marquée le lendemain du début du traitement et reste dans de bonnes limites.

OBSERVATION 7

M. B... (J.), 80 ans. Hospitalisé pour rétention aiguë due à un petit adénome le 2-1-61. Etat général mauvais. Bronchitique récent ; pneumonie franche, aiguë, de la base droite traitée par les antibiotiques. Cardio-scléreux et hypertendu.

Préparation pré-opératoire.

Intervention le 27-1-61 (Pr Lhez). Suites opératoires simples. Urines claires en 2 jours.

Traitement anticoagulant. Pindione au 7e jour : 4 c, 2 c, 1 c par jour. Malade modérément sensible. Malgré l'hypocoagulabilité avant le traitement le T de HH n'est que peu modifié par la Pindiome, 10/9. L'hypercoagulabilité post-opératoire a été très passagère au 3e jour. Notre traitement aurait trouvé sa raison d'être au moment où nous ne pouvions prévoir le devenir de la tendance hypercoagulante.

OBSERVATION 8

M. C..., 85 ans. Hospitalisé le 14-1-61 pour rétention aiguë due à un volumineux adénome de la prostate Etat général très mauvais. Malade amaigri, deshydraté. Urée : 0,45.

Préparation pré-opératoire de 15 jours.

Intervention le 27-1-61 (Dr Miquel). Suites opératoires très simples. Urines claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant : Pindione au 7e jour (4 c, 2 c,, puis 1 c par jour). Malade sensible. Hypocoagulabilité efficace en 3 jours. T de P : 30 % ; T de H H 13 9, puis elle reste modérée sous l'action des doses d'entretien.

OBSERVATION 9

M. C... (J.), 77 ans. Hospitalisé le 11-1-61 pour troubles dysuriques provoqués par un volumineux adénome prostatique. Sonde à demeure. Etat général mauvais. Malade anémié, cardiovasculaire avec insuffisance coronaire. Urée : 0,60.

Préparation pré-opératoire d'une dizaine de jours.

Intervention le 3-2-61 (Dr Caissel). Suites opératoires simples ; urines claires en 3 jours.

Traitement anticoagulant. Pindione au 7e jour (4 c, 2 c, 1 c par jour). Après l'intervention tendance hypercoagulante nette. Après Pindione, hypocoagulabilité efficace. Ce malade est sensible au traitement qui semble avoir évité l'hypercoagulabilité en plateau et ses conséquences.

OBSERVATION 10

M. M... (E.). Hospitalisé le 17-12-60 pour rétention aiguë due à un adénome prostatique après une longue période de dysurie. Etat général bon. Urée : 0,45.

Intervention le 5-1-61 (Dr Ginoulhac). Suites opératoires simples ; les urines sont claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 6e jour (4 c, puis 1 c par jour). Malade sensible modérément au traitement. Le T de P chute rapidement en 2 jours. Pourtant le T de H H marque encore la tendance à l'hypercoagulabilité, 11/12 ; l'hypocoagulabilité minimum est établie en une dizaine de jours : T de P : 35 % ; T de H H 12/11. Déficit important en proconvertine.

OBSERVATION 11

M. D... (D.), 75 ans. Hospitalisé le 26-1-61 pour rétention aiguë due à un adénome de la prostate. L'Urographie intraveineuse montre en plus la présence d'un diverticule vésical. L'état général paraît bon, cependant il s'agit d'un cardioscléreux. Préparation pré-opératoire de dix jours

Intervention le 15-2-61 (Pr. Lhez). Adénomectomie et Diverticulectomie. Durée de l'intervention 1 h 20. Suites opératoires : les urines sont claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 5e jour : 4 c, 2 c, puis 1 c par jour. Malgré une hypocoagulabilité initiale et post-opératoire ce malade est peu sensible au traitement. L'hypocoagulabilité atteint un minimum en une quinzaine de jours seulement sous l'action des doses répétées. T de P marque 40 %. T de H H indique 13/9.

OBSERVATION 12

M. L... (G.), 80 ans. Hospitalisé le 11-2-61 en urologie après un court séjour dans un service de médecine où il était entré pour un syndrome digestif avec diarrhée et vomissements importants dus à une urée sanguine à 2,90 g. Les examens ont révélé la présence d'une volumineuse prostate, cause du globe vésical et du résidu important (1 l). Etat général très mauvais. Il s'agit d'un malade fatigué, amaigri, présentant tous les signes classiques d'une intoxication urémique.

Préparation pré-opératoire de quinze jours. Sonde à demeure. L'urée sanguine descend en quelques jours de 2,90 g à 0,40 g.

Intervention le 1-3-61 (Dr Miquel). Adénomectomie selon la technique habituelle. Hémostase soigneuse complétée par la mise en place de spongel dans la loge. Adénome : 54 g. Durée de l'intervention 1 h 10.

Réanimation : la transfusion d'un flacon de sang en per-opératoire et de 2 autres flacons en post-opératoire ont été nécessaires pour relever un début de choc apparu le lendemain de l'intervention. Suites opératoires relativement simples. Hématuries importantes le premier jour, urines rouges 3 jours complets.

Traitement anticoagulant. Pindione au 5e jour : 4 c, 2 c, puis 1 c par jour. Malade sensible. La coagulabilité initiale paraît normale - réaction hypocoagulante à l'intervention. Trois jours après le début du traitement l'opéré fait une hématurie avec de nombreux caillots. Arrêt de la Pindione. Transfusion. Le T de P était tombé à 25 % alors que le taux de H H était peu touché.

Le déficit initial de la Proconvertine s'est accru de façon importante.

En conclusion nous n'avons pas eu les résultats de l'hémostase assez tôt pour pouvoir prévenir l'hémorragie. Le taux de prothrombine est tombé le 6-3-61 alors que l'hématurie n'a apparu que dans la journée du 7 au 8.

Par manque de prélèvement nous n'avons pas eu de contrôles suffisamment nombreux montrant l'action précoce de l'arrêt de Pindione sur l'hémostase.

OBSERVATION 13

M. M... (J.-M.), 73 ans. Hospitalisé le 3-4-61 pour rétention aiguë d'urines après des épisodes de dysurie. Sonde à demeure. Etat général bon. Cardioscléreux. Urée : 0,65 g.

Intervention le 12-4-61 (Pr. Lhez). Suites opératoires excellentes. Urines claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 4e jour (4 c, 2 c, puis 1 c par jour). La coagulabilité du malade n'a pratiquement pas été modifiée par l'intervention. Malade sensible à la Pindione. En trois jours tous les tests accusent l'hypocoagulabilité qui devient minimum au 5e jour. T de P 40 % ; T de H H 15/11. Déficit en Proconvertine. Malgré les urines rouges le 3e jour, nous continuons notre médication ; les urines redeviennent claires et le taux de prothrombine se maintient autour de 60 %.

OBSERVATION 14

M. S... (F.), 71 ans. Hospitalisé d'urgence le 13-2-61 pour rétention aiguë d'urine due à une grosse prostate douloureuse et abcédée. Etat général médiocre ; malade fati-

gué, subfébrile (vitesse de sédimentation très augmentée). Cardioscléreux. Urée : 0,45 g.

Préparation pré-opératoire et sonde à demeure.

Intervention le 9-3-61 (Dr Miquel). Adénome abcédé ; exérèse selon la technique habituelle. A l'incision du col issue d'une grosse quantité de pus épais et crémeux. Enucléation facile, au fond de la loge la région du sphincter est le siège d'une poche de l'abcès que l'on ouvre au doigt. L'intervention est dans l'ensemble très peu hémorragique. Durée de l'intervention 1 h 20.

Suites opératoires : Dans l'après-midi du jour de l'intervention état de choc avec collapsus cardio-vasculaire total. Hydriase complète ; état convulsif. Cet état a cédé grâce aux perfusions successives de Levophed, de Néosynéphrine et d'Hydrocortisone. La mydriase a été reversible. Récupération totale. Bonnes suites opératoires ; urines claires en deux jours.

Traitement anticoagulant : Pindione au 4e jour : 4 c, 2 c puis 1 c par jour. Très grande sensibilité au traitement. En deux jours le T de P chute à 50 %. Le T de H H indique 13/11. Déficit important de la proconvertine. Hématurie au troisième jour de traitement. Arrêt de la Pindione, le T de P remonte vite et dépasse sa valeur initiale. Dans ce cas également nous avons reçu les résultats trop tard pour réajuster les doses de Pindione assez tôt avant l'apparition de l'hématurie.

OBSERVATION 15

M. R... (F.), 71 ans. Hospitalisé d'urgence le 9-3-61 pour rétention aiguë d'urine due à un adénome de la prostate. Etat général bon. Scléreux pulmonaire avec emphysème.

Préparation pré-opératoire et sonde à demeure.

Intervention le 17-3-61 (Dr Miquel). Suites opératoires simples ; urines claires le 3e jour après l'intervention.

Traitement anticoagulant. Pindione au 4e jour, 4 c, 2 c, 1 c par jour. Légère flèche d'hypercoagulabilité le lendemain de l'intervention. Malade très peu sensible à la Pindione. Les différents tests ne marquent qu'une tendance hypocoagulante très discrète.

OBSERVATION 16

M. S... (I.), 77 ans. Hospitalisé le 29-3-61 pour incontinence et pallakiurie due à un petit adénome de la prostate. Etat général excellent. Urée : 0,30 g.

Intervention le 13-4-61 (Dr Miquel). Suites opératoires très bonnes. Urines claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 4e jour (4c, puis 2 c, puis 1 c par jour). Réaction hypo puis hypercoagulable à l'intervention. En deux jours T de P 25 %. T de H H 16/11 et urines passagèrement rouges. Puis l'hypocoagulabilité diminue sous l'action des doses d'entretien de Pindione.

OBSERVATION 17

M. T... (F.), 59 ans. Hospitalisé le 14-4-61 pour troubles dysuriques dus à un volumineux adénome de la prostate. Etat général excellent. Urée : 0,35 g.

Intervention le 20-4-61 (Dr Miquel). Adénomectomie transvésicale selon la technique habituelle. Difficulté de clivage, d'une part il semble qu'il y ait un mauvais plan de clivage. D'autre part une dégénérescene vraisemblable, mais l'histologie affirme l'hyperplasie fibreuse et une importante inflammation surajoutée. Hémostase satisfaisante. Durée de l'intervention 50 minutes. Suites opératoires : urines claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione au 4e jour : 3 c, 2 c, puis 1 c par jour. Peu de réaction à l'intervention. Première prise de Pindione le 24-4-61, dans la nuit du 25 au 26, hémorragie accompagnée de frissons. T A 11/7. Arrêt de Pindione. Vitamine K1. Plasma concentré - sang frais. Le 25 le taux de prothrombine était à 30 % et le T de H H à 21/11 donc le malade très hypocoagulable rapidement. Sensibilité très grande à la Pindione. L'arrêt du traitement rétablit la coagulabilité initiale et l'hémorragie se tarit en quarante-huit heures.

OBSERVATION 18

M. B... (A.), 63 ans, hospitalisé le 7-3-61 pour rétention aiguë d'urine due à une volumineuse prostate. Etat général très mauvais. Malade fatigué avec les signes d'une intoxication urémique. Urée : 3 g. Insuffisance coronarienne.

Préparation pré-opératoire. Le 21-3-61 l'urée est tombée à 0,90 et se maintient à ce taux malgré les perfusions répétées de sérum glucosé et salé.

Intervention le 27-4-61 (Pr Lhez) : Adénome de 110 g. Hémostase satisfaisante. Durée de l'intervention 1 heure. Suites opératoires très bonnes. Etat général bon. L'urée sanguine se maintient à 0,80 malgré l'intervention et les perfusions répétées. Les urines sont rouges les 4 premiers jours.

Traitement anti-coagulant. Pindione au 5e jour : 2 c, 2 c puis 1 c par jour. Réaction hypocoagulante puis hypercoagulante à l'intervention. Malade modérément sensible à la Pindione. L'hypocoagulabilité maximum est obtenue en 2 jours. Le T de P marque 55 % ; le T de H H indique 14/11, puis elle revient à son chiffre initial.

Malgré l'hémorragie post-opératoire prolongée, ce malade n'a pas saigné à l'administration de Pindione.

OBSERVATION 19

M. L... (J.-M.), 81 ans, hospitalisé le 22-4-61 pour hématuries attribuées à une récidive d'adénome de la prostate. Etat général moyen. Malade anémié, scléreux, cardio-pulmonaire. Urée : 0,45 g.

Préparation per-opératoire.

Intervention le 28-4-61 (Dr Caissel). Reprise de prostatectomie. Adénotectomie transvésicale selon la technique habituelle. Intervention hémorragique mais finalement hémostase satisfaisante. Durée de l'intervention 1 h 10.

Réanimation per-opératoire : transfusion de 2 flacons de sang. Un flacon est aussi passé lentement en post-opératoire. Très bonnes suites opératoires. Urine claires le 3e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione le 4e jour : 2 c, 2 c puis 1 c par jour. Malade très sensible. Chute rapide en 2 jours de la coagulabilité sanguine. T de P : 30 % ; T de H H 16'/11'. Hématurie traitée immédiatement : arrêt de la Pindione ; vitamine K1. En quelques heures les urines sont claires.

OBSERVATION 20

M. L... (J.), 57 ans. Hospitalisé d'urgence le 13-4-61 pour hématuries importantes qui ont été rattachées à un

gros adénome de la prostate. Etat général : malade fatigué, anémié. Urée : 0,70 g.

Préparation pré-opératoire qui tarit l'hématurie.

Intervention le 20-4-61 (Dr Miquel). Hémostase difficile. Spongel dans la loge prostatique, durée de l'intervention 1 h. Suites opératoires : urines rouges jusqu'au 5e jour après l'intervention. Cette hématurie persistante a nécessité des coagulants et une transfusion de sang frais.

Nous n'avons donc pas mis ce malade à la Pindione. Le bilan d'hémostase complet n'a pas mis en évidence une hypocoagulabilité importante. L'hématurie paraît avoir une origine vasculaire.

OBSERVATION 21

M. T... (G.), 69 ans, hospitalisé le 12-6-61 en rétention aiguë due à une adénome typique de la prostate. Etat général moyen. Scléreux coronaro-myocardique. Urée : 0,50. Préparation pré-opératoire de dix jours.

Intervention le 28-6-61 (Dr Miquel). Suites opératoires très bonnes ; urines claires le 5e jour.

Traitement anticoagulant. Pindione le 4e jour : 1 c pendant 5 jours, puis 1/2 c par jour. Légère réaction hypo puis hypercoagulante post-opératoire. Sous Pindione chute du T de P en 2 jours à 40 %, maintien d'une hypocoagulabilité modérée sous l'effet d'une dose réduite d'anticoagulant.

OBSERVATION 22

M. G... (P.), 75 ans, hospitalisé le 20-6-61 pour pollakiurie due à un volumineux adénome de la prostate. Etat général moyen. Bronchitique et hypertendu ; urée : 0,30. Préparation pré-opératoire pulmonaire et cardiaque.

Intervention le 6-7-61 (Dr Miquel). Spongel dans la loge. Suites opératoires : hématurie prolongée ; urines claires le 4e jour après l'intervention seulement. La courbe de T de P a marqué une réaction hypocoagulante importante le lendemain de l'intervention.

Traitement anticoagulant : Pindione le 5e jour, un comprimé par jour (ou 50 mg). Bonne hypocoagulabilité. Le T de P. se maintient autour de 50 % pendant toute la durée du traitement.

COURBES

Légende des courbes

1) *En Abscisse :* Jours après l'intervention.

2) *En Ordonnée :*

— trait plein : Temps de Quick ou Taux de Prothrombine en %.

— trait interrompu : Test de Howell-Héparine (1 u) en minutes.

— trait fin : Test de Proconvertine en secondes.

3) *Symboles :*

— zone ombrée : durée du traitement par Pindione.

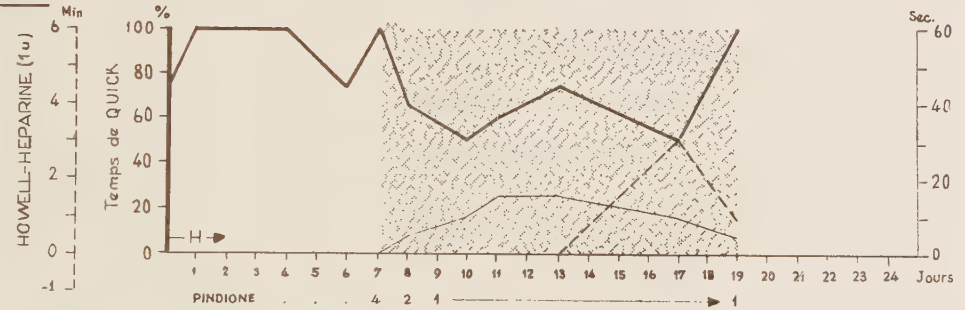
— H : Hémorragie. La durée est figurée par une flèche quand elle dépasse un jour.

— Pindione... 4 : Le chiffre correspond à la dose appliquée ce jour-là (en comprimés).

OBSERVATIONS

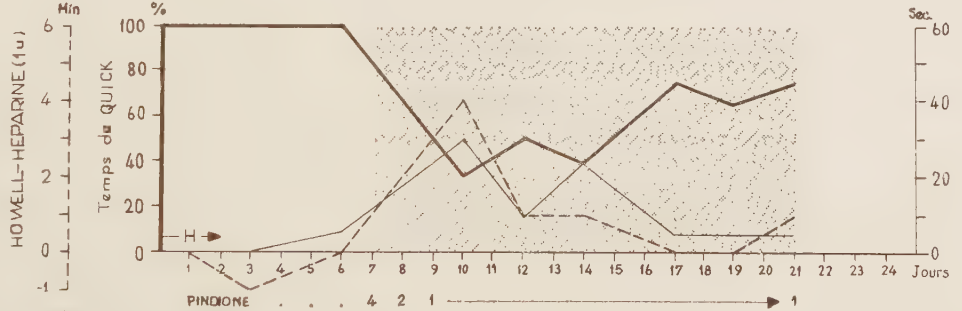
N° 1

67 ANS



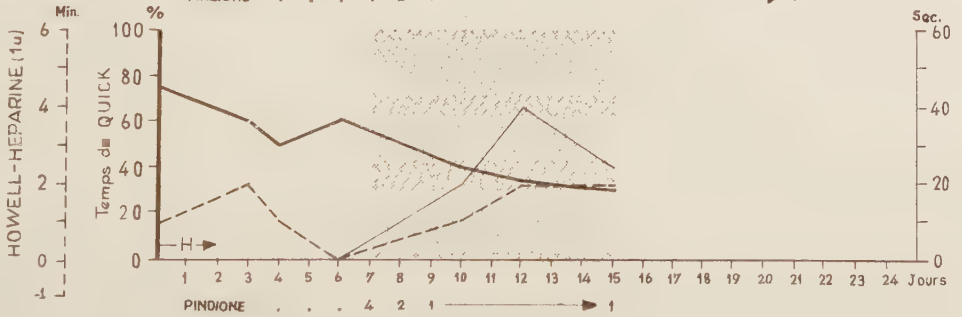
N° 2

72 ANS



N° 3

72 ANS



REMARQUES

Malade sensible.
Hypocoagulabilité progressive dont le maximum est atteint en 10 jours après traitement.

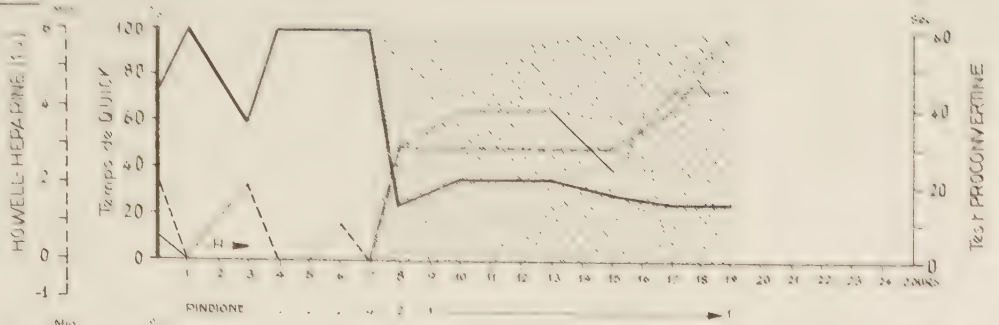
Malade très rapidement sensible.
Hypocoagulabilité maximum marquée par tous les tests le 3ème jour après traitement.

Malade peu sensible.
L'hypocoagulabilité initiale augmente progressivement.
Déficit en Proconvertine.

OBSERVATIONS

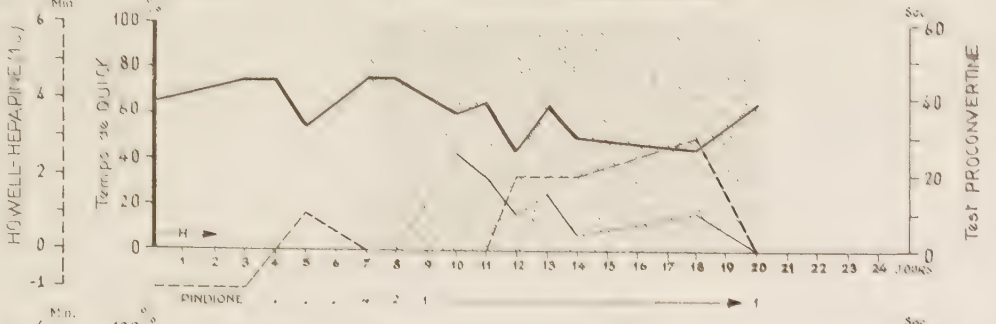
N°4

67 ANS



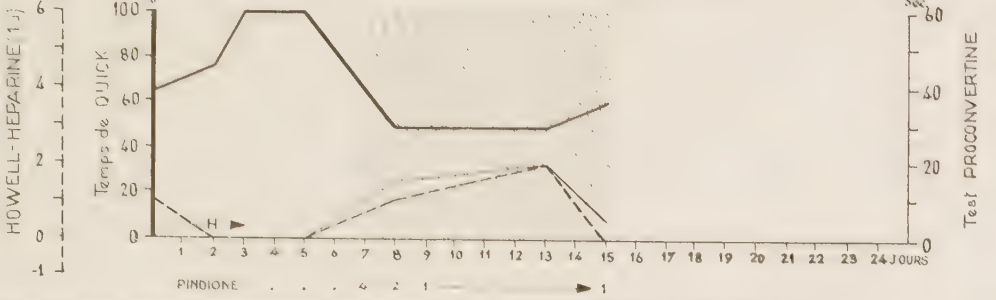
N°5

60 ANS



N°6

63 ANS



REMARQUES

Hypocoagulabilité au 3ème jour.
Hypercoagulabilité dès le 5ème jour.
Pindione le 7ème jour, hypocoagulabilité durable

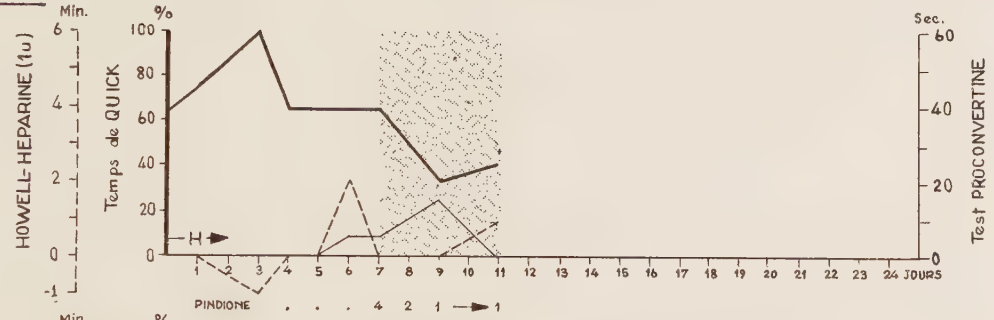
Le test de Howell-Heparine marque une tendance hypercoagulante initiale
Hypocoagulabilité le 5ème jour après intervention.
Pindione le 7ème jour.
Hypocoagulabilité modérée.

Réaction hypercoagulante passagère le 3ème jour
Pindione le 7ème jour maintien d'une bonne hypocoagulabilité

OBSERVATIONS

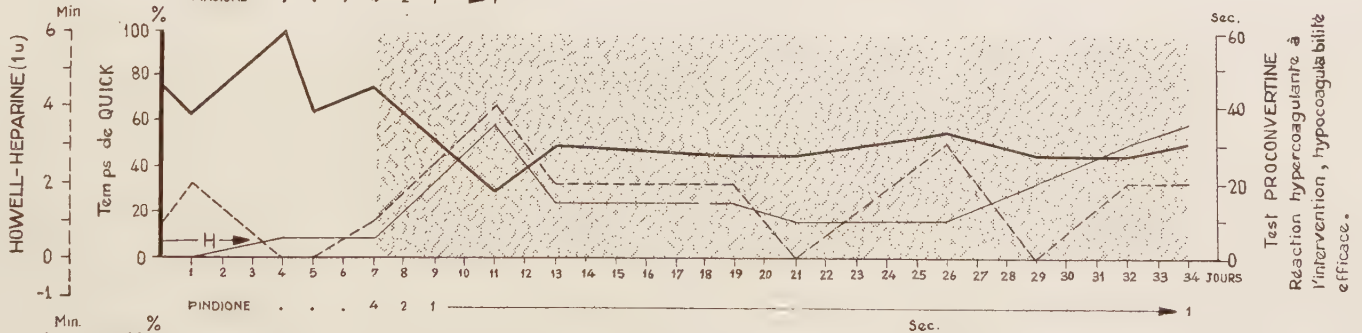
N° 7

80 ANS



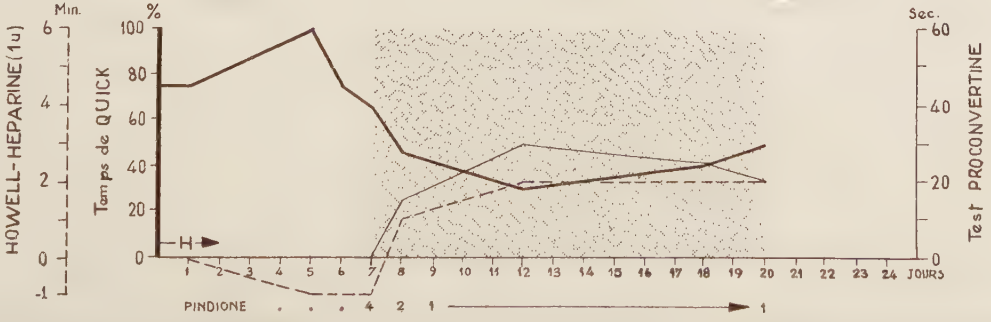
N° 8

85 ANS



N° 9

77 ANS



REMARQUES

Flèche d'hypercoagulabilité 3 jours après l'intervention.
Pindione le 7ème jour hypocoagulabilité maximum en 2 jours.

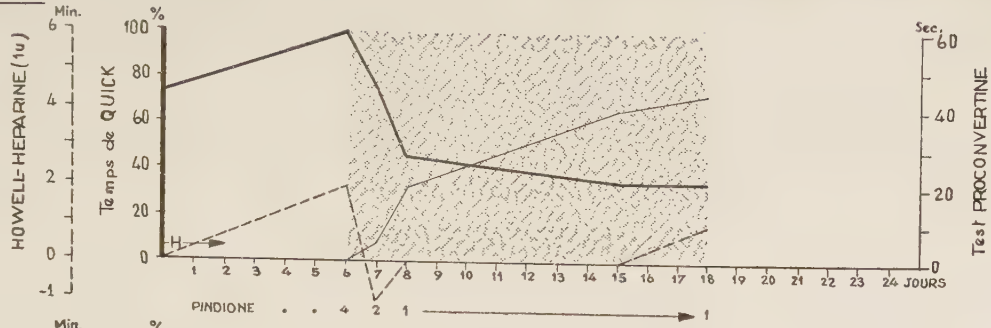
Réaction hypercoagulante à l'intervention, hypocoagulabilité efficace.

Réaction hypercoagulante à l'intervention au dela du 7ème jour comme le souligne le test de H.H.
Sous Pindione hypocoagubilité franche

OBSERVATIONS

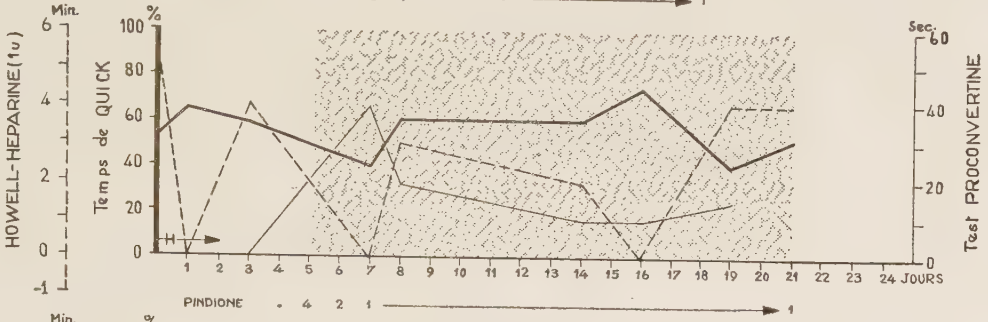
N° 10

76 ANS



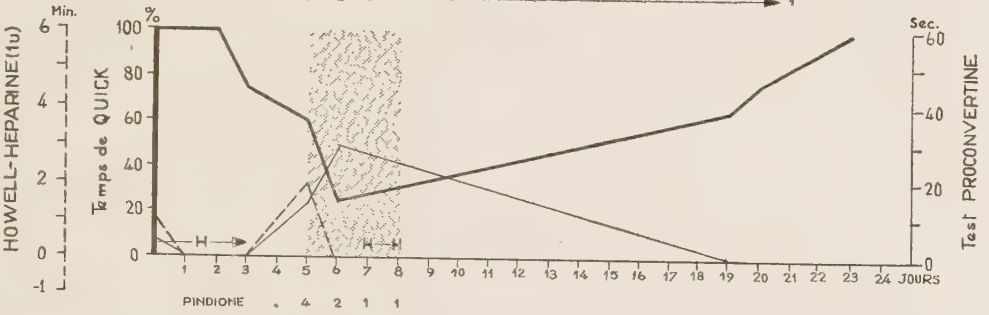
N° 11

75 ANS



N° 12

80 ANS



REMARQUES

Le test de H.H. accuse une réaction hypo puis hypercoagulante après l'intervention.
Pindione au 6ème jour hypocoagulabilité modérée.

Tendance surtout hypocoagulante à l'intervention.
Pindione 5ème jour, test de Proconvertine varie peu, mais flèche hypocoagulante du test de Howell-Héparine.

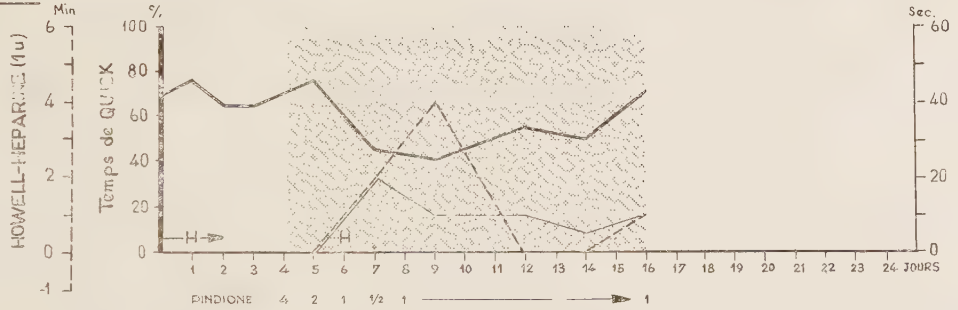
Réaction surtout hypocoagulante après l'intervention
Pindione le 5ème jour hypocoagulabilité importante.
Hémorragie.

OBSERVATIONS

REMARQUES

N° 13

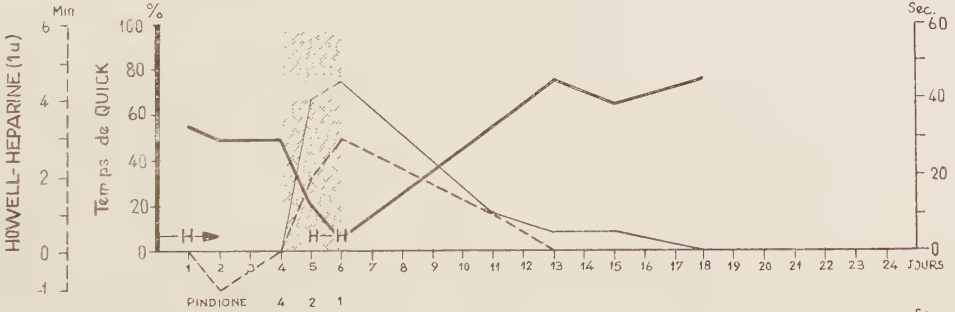
73 ANS



Malade sensible.
Pindione le 4ème jour, hypocoagulabilité maximum 5 jours après.
Hémorragie transitoire le 3ème jour du traitement.

N° 14

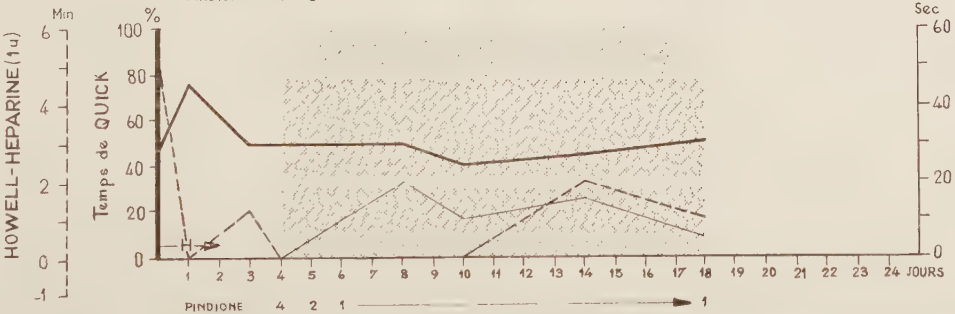
71 ANS



Malade très sensible.
Pindione le 4ème jour, hypocoagulabilité importante et rapide.
Hématurie arrêt de Pindione.

N° 15

71 ANS



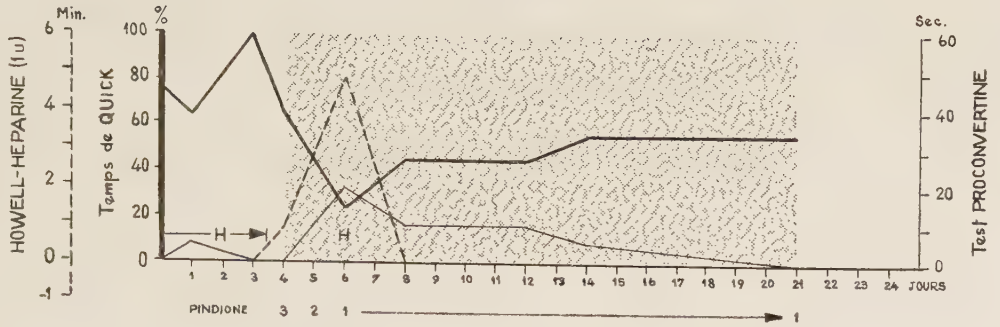
Flèche d'hypercoagulabilité post opératoire.
Pindione le 4ème jour.
Malade peu sensible.

OBSERVATIONS

REMARQUES

N°16

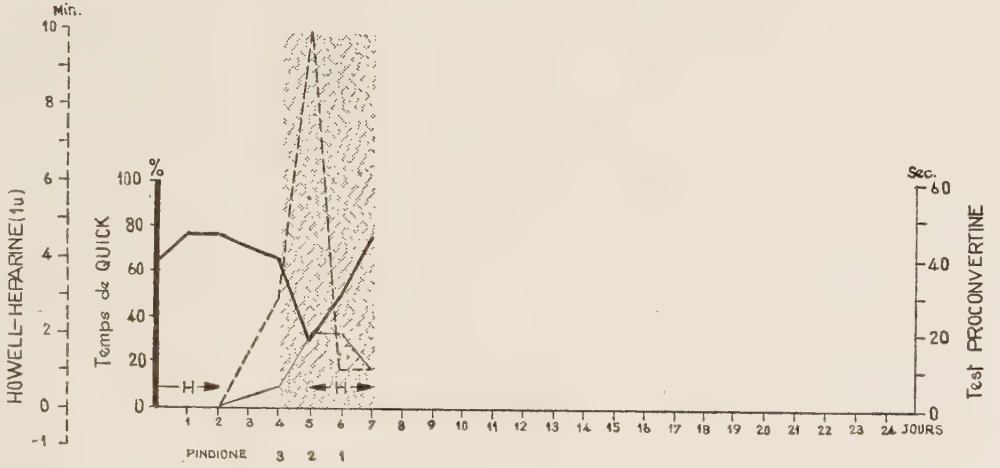
77ANS



Réaction hypo puis hypercoagulante à l'intervention.
Pindione le 4ème jour
Malade sensible.
Hématurie passagère.
Hypocoagulabilité efficace aux doses d'entretien

N°17

59ANS



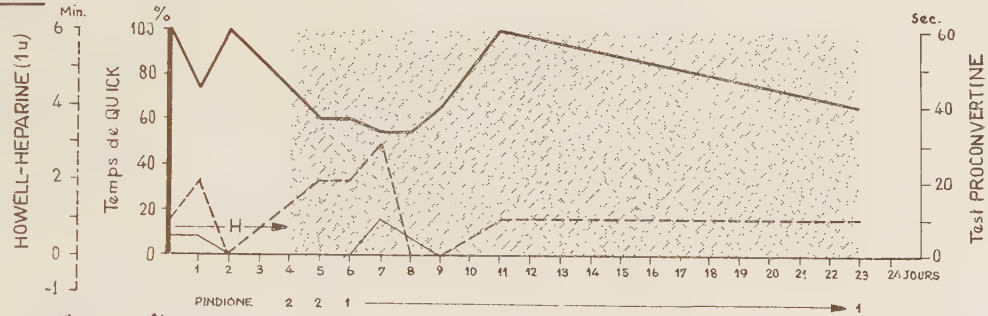
Malade très sensible.
Pindione le 4ème jour.
Hypocoagulabilité importante en 24 H.
Hématurie vite tarie par l'arrêt de Pindione et sous traitement.

OBSERVATIONS

REMARQUES

N°18

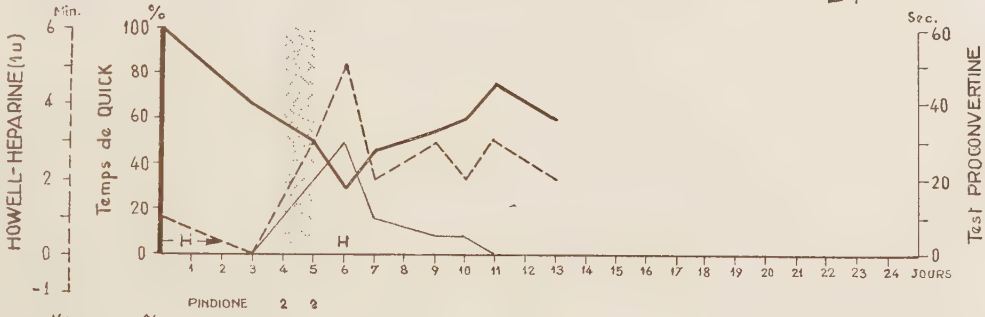
63 ANS



Réaction hypo puis hypercoagulante à l'intervention.
Hématurie post opératoire prolongée
Pindione le 4ème jour.
Bonne sensibilité soulignée par le rest de Howell - Héparine.

N°19

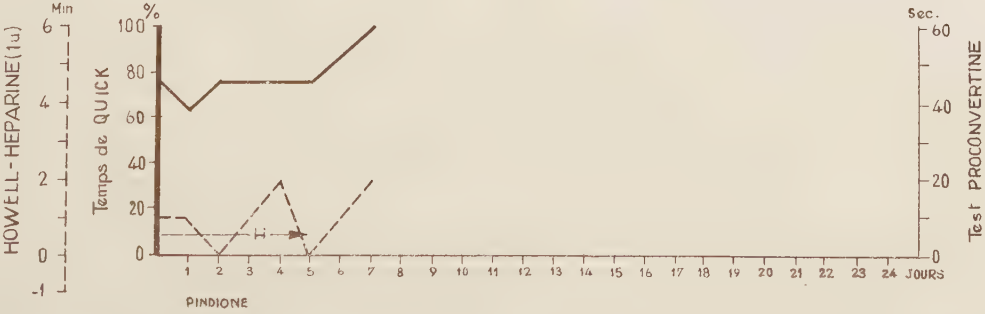
81 ANS



Pindione le 4ème jour.
Hypocoagulabilité sanguine importante.
Hématurie.
Arrêt du traitement.

N°20

67 ANS



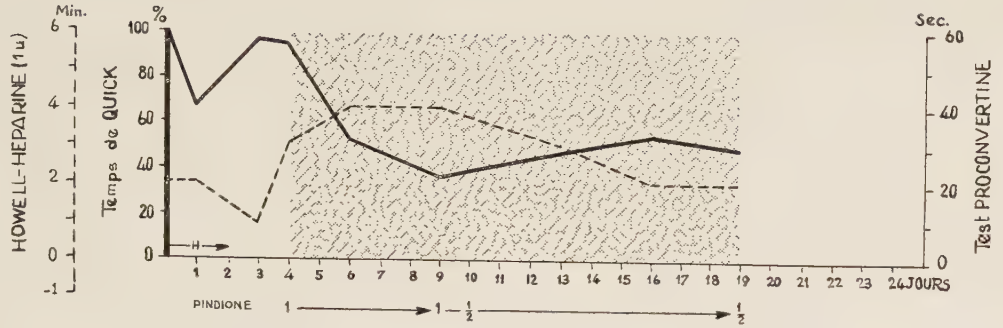
Hématurie post opératoire prolongée.
Pourtant pas d'hypocoagulabilité.
Hématurie d'origine vasculaire pas de Pindione.

OBSERVATIONS

REMARQUES

N° 21

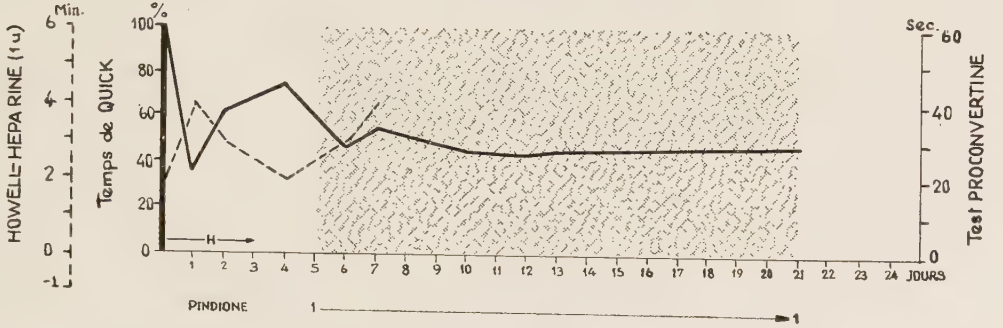
69 ANS



Légère hypocoagulabilité post opératoire puis hypercoagulabilité.
Sous Pindione (50 mg.), hypocoagulabilité efficace.

N° 22

75 ANS



Hypocoagulabilité importante le lendemain de l'intervention puis la Prothrombinémie s'élève.
Pindione au 5ème jour.
Malade sensible.
Hypocoagulabilité efficace.

Chapitre VIII

ENSEIGNEMENTS TIRÉS DE NOS OBSERVATIONS

De tous les résultats de tests obtenus au cours des traitements systématiques par Pindione, nous pouvons déduire quelques remarques.

AVANT L'INTERVENTION :

L'état de la coagulabilité sanguine normale du malade est fourni par les résultats des examens faits avant l'intervention.

A) Dans la plupart de nos observations, nos malades ont eu un taux de prothrombine (T de P) inférieur à 100 % et les autres tests montrent une tendance nette à l'hypocoagulabilité.

Cette tendance se traduit par une augmentation du test de tolérance à l'héparine (T de HH) (n°s 3, 4, 6, 8, 11, 12, 15, 18, 19, 20), soit par un déficit du facteur accélérateur portant sur la proaccélérine (n° 14), sur la prothrombine (n° 1) et sur la proconvertine (n°s 4, 12, 18).

B) Deux malades (n°s 5, 7) ont eu des taux de prothrombine à 65 % sans que les autres tests aient marqué de déficit.

C) Trois malades ont eu un taux de prothrombine à 100 % :

N°s 12, 20 : avec une hypocoagulabilité marquée par le T de HH, ces malades ont été sensibles au traitement anticoagulant.

N° 2 : le taux de prothrombine est supérieur à 100 % et le T de HH a une tendance nette à l'hypercoagulabilité.

En résumé, le pourcentage de malades dont le déficit initial est net, est important. Nous pouvons donc déjà prévoir, de ce fait, et également à cause de la fréquence des insuffisances rénales et hépatiques propres à l'âge avancé, la grande sensibilité de nos opérés aux antivitamines K.

Après l'intervention :

Les réactions à l'intervention de la coagulabilité sanguine ont varié. Nous discernons trois cas :

A) Pour certains le T de P n'a pratiquement pas été modifié, ainsi que les autres tests (n°s 3, 13 et 14).

B) Pour d'autres le T de P a marqué un clocher élevé au 3e et 4e jour après l'intervention, souvent après une phase d'hypocoagulabilité le 2e jour, puis est revenu à sa valeur initiale (n°s 1, 5, 7, 8, 9, 12, 15 et 17). Le T de HH a confirmé cette tendance à l'hypercoagulabilité dans toutes ces observations.

C) Une autre série est marquée par une élévation en plateau du T de P jusqu'à l'administration de Pindione (n°s 1, 2, 4, 10 et 21). Une fois de plus le T de HH souligne la tendance hypercoagulante (n°s 4 et 10).

En conclusion, la tendance vers l'hypercoagulabilité, vérifiée par les deux tests : T de P et T de HH, est la plus fréquente et débute vers le 3e et 4e jour. Ceci justifie notre administration précoce de Pindione.

Il est évident que la première série (paragraphe A) n'aurait pas eu besoin d'anticoagulants, mais il est difficile de prévoir tôt les réactions à l'intervention de chaque malade. En effet, même avec un T de P initial

bas, certains malades ont réagi par une hypercoagulabilité. De plus, les signes cliniques de thrombose que nous recherchons n'apparaissent que plus tard, alors que l'hypercoagulabilité favorable à cet accident est précoce. C'est sur elle que nous voulons agir pour éviter la phlébite et ses complications.

Ainsi nous pouvons citer deux exemples récents de phlébites déclarées au 7e jour après néphrectomie, chez des malades non traités par les anticoagulants, qui viennent confirmer l'action tardive de l'hypercoagulabilité précoce.

A partir de l'administration de Pindione, notre étude peut être divisée en trois périodes :

1. — Administration d'une dose importante et constante de Pindione au 7e jour (observations nos 1 à 10).

200 mg le 1er jour ou 4 comprimés ;
100 mg le 2e jour ou 2 comprimés ;
50 mg les jours suivants ou 1 comprimé.

a) *Variations du taux de prothrombine :*

Dans la majorité des cas, après l'absorption de Pindione, le T de P descend vite, le déficit apparaît dès le lendemain et atteint un minimum en 3 ou 4 jours. Puis il remonte légèrement pour se stabiliser à un taux inférieur au taux pré-opératoire avec le maintien de 50 mg de Pindione (nos 1, 2, 5, 7, 8 et 9).

Dans deux cas la chute a été lente et a atteint un minimum de 30 à 35 % en une dizaine de jours. Nous n'avons pas de tests ultérieurs pour juger l'évolution de ce taux (nos 3, 10).

Dans un cas le taux a été rapidement abaissé et s'est maintenu à un niveau bas jusqu'à la fin de l'hospitalisation du malade (n° 4). Le T de P minimum de cette observation a atteint 25 %, s'est accompagné d'un déficit important en proconvertine, en prothrombine et d'un test à l'héparine nettement en l'hypocoagulabilité (malade/témoin = 16/10).

b) *Variations du T de HH :*

Dans tous les cas nous avons noté un T de HH augmenté par rapport à celui du témoin, généralement en même temps que la chute maximum du T de P, mais non toujours proportionnel à cette chute. *Exemple :* obs. n° 7, T de P 35 % et T de HH 11/10).

c) *Variations du taux de proconvertine :*

Son déficit est marqué dès le début du traitement et atteint un maximum en 3 ou 4 jours, puis diminue sous l'effet des doses d'entretien. Il semble d'autant plus intense que le malade avait déjà un déficit initial de ce facteur.

d) *Variations du taux différentiel de prothrombine :*

Le déficit suit toujours avec une intensité moindre mais avec le même aspect le déficit en proconvertine, quoiqu'un peu décalé par rapport à celui-ci.

En résumé, notre traitement a toujours été efficace. Nous avons toujours eu une diminution du T de P et une sensibilisation dans le sens hypocoagulable du T de HH. Cependant les sensibilités particulières sont nettes ; pour les mêmes doses d'attaque et d'entretien les malades répondent avec une intensité différente.

L'intensité de l'hypocoagulabilité obtenue a souvent peu de rapport avec le taux initial. Ainsi le T de P initial des observations 5, 6 et 7 est de 65 %.

Pour le n° 5 le T de P marque une chute modérée, le T de HH est très augmenté. Le malade semble très sensible.

Pour le n° 6 le T de P chute peu, ainsi que le T de HH. Le malade est très peu sensible.

Pour le n° 7 le T de P diminue beaucoup, le T de HH reste modifié. La sensibilité du malade à la Pindione est modérée.

Pendant toute cette période d'étude nous n'avons eu aucun accident thrombo-embolique ou hémorragique, et cela malgré la sensibilité de certains (n° 4).

II. — Administration de la même dose de Pindione au 4e jour après l'intervention (obs. n°s 11 à 15).

Pindione commence à agir douze heures environ après son administration, donc tôt au début de la flèche d'hypercoagulabilité post-opératoire.

a) *Variations du T de P :*

Le déficit maximum est marqué en deux ou trois jours. Dans les observations n°s 11, 13, 15 il tombe autour de 40 % puis remonte et ne subit alors que peu de variations. Dans l'observation n° 12 il descend à 25 %, malgré son taux initial à 100 % ; dans l'observation n° 14 il descend à 5 % : ces deux derniers malades ont saigné.

b) *Variations du T de HH :*

Dans l'observation n° 12 ce test a peu varié. Malgré son hémorragie ce malade ne semble pas avoir eu une

hypocoagulabilité importante ; nous attribuons son saignement à une cause vasculaire.

Par contre pour l'observation n° 14 le T de HH a marqué une hypocoagulabiilté nette (13/11).

Dans l'observation n° 15 le T de HH marque une augmentation très tardive et relativement peu importante. Ce malade, malgré son déficit initial, n'a pas accusé de chute très appréciable du T de P. Son déficit en facteurs accélérateurs a été modéré. Nous pensons qu'il peut s'agir là d'une résistance relative à la Pindione.

c) *Variations des taux de proconvertine et de prothrombine :*

Le déficit se produit de la même façon que pour la première période de notre expérimentation. Le déficit propre à la Pindione s'ajoute au déficit initial.

En définitive, l'hypocoagulabilité obtenue plus tôt n'est pas plus élevée que celle donnée par l'administration plus tardive de médicament. Cependant des hémorragies ont apparu et nous les attribuons à une cause locale : la plaie opératoire non encore cicatrisée ; elles dépendent de la vitesse de cicatrisation propre au malade et de la valeur de l'hémostase chirurgicale.

Il est à remarquer, de plus, que dans un cas (obs. n° 13), malgré des urines légèrement hémorragiques apparues le 3° jour de traitement, nous avons continué de donner nos doses d'entretien de Pindione. Le lendemain, les urines sont redevenues claires : l'hypocoagulabilitée du malade n'ayant pas diminué davantage, nous pensons que la cicatrisation vasculaire s'est parfaite.

III. — Administration d'une dose réduite de Pindione au 4e jour après l'intervention

(observations nos 16 à 22).

Observations nos 16 et 17

150 mg le 1er jour ou 2 comprimés 1/2 ;
100 mg le 2e jour ou 2 comprimés ;
50 mg les jours suivants ou 1 comprimé.

Observations nos 18 et 19

100 mg le 1er jour ou 2 comprimés ;
100 mg le 2e jour ou 2 comprimés ;
50 mg les jours suivants ou 1 comprimé.

Observation n° 21

50 mg les 6 premiers jours ou 1 comprimé ;
25 mg les jours suivants au 1/2 comprimé.

Observation n° 22

50 mg par jour ou 1 comprimé.

Pour l'observation n° 16 le T de P a chuté à 25 % ; le T de HH indique une forte hypocoagulabilité 16 11. Les déficits en proconvertine et en prothrombine sont importants. Les urines ont été passagèrement hémorragiques (6e jour) mais se sont éclaircies malgré la continuation du traitement.

L'observation n° 17 accuse un T de P de 30 % dès le lendemain. Le T de HH atteint 21 11, la plus forte hypocoagulabilité que nous ayons rencontrée :

Le malade a fait une hématurie importante qui a nécessité l'arrêt du traitement, la prescription de vitamine K1 et une transfusion.

Dans l'observation n° 18 où le T de P atteint en deux jours 55 % et le T de HH 14 11, nous n'avons pas eu d'hémorragie.

Par contre l'observation n° 19 a été très sensible à la Pindione : son T de P est tombé en deux jours à 30 %, son T de HH a atteint 10 11 et son déficit en proconvertine et en prothrombine a été important. Ce malade a saigné, et nous avons été obligés d'arrêter Pindione et de lui donner de la vitamine K1.

Dans les deux dernières observations le T de P s'est modérément abaissé aux doses de Pindione employées, autour de 40 %. Le T de HH a marqué une hypocoagulabilité efficace (13 9).

Il semble donc que si nous employons la Pindione tôt, de façon à établir une hypocoagulabilité précoce, nous ne devons pas laisser descendre le T de P au-dessous de 40 % par crainte des hémorragies.

de la suivre de très près cliniquement et biologiquement pour pouvoir rapidement rajuster les doses de Pindione si elle persiste ou si elle augmente, et d'être constamment en mesure de palier une hémorragie plus importante.

Ces petites hématuries correspondent à une plaie opératoire non encore complètement cicatrisée et il suffit de quelques heures, si l'hypocoagulabilité est légère, pour qu'une cicatrisation un peu plus avancée ne traduise plus d'hémorragie.

b) *Hémorragies de moyenne importance* (obs. n°s 12, 14 et 19) :

Dans ces trois observations la chute du T de P a été rapide et importante : respectivement 25 %, 5 %, 30 %. Le T de HH a montré une hypocoagulabilité nette dans tous ces cas. Nous n'avons pas eu les résultats des tests biologiques assez tôt pour pouvoir interrompre ou diminuer les doses de Pindione immédiatement. Nous aurions sans doute ainsi évité la spoliation sanguine plus importante que nous avons eu.

Ces hémorragies ont cessé avec l'arrêt de Pindione et cela a suffi à faire remonter le T de P pourtant très bas de l'observation n° 14.

L'observation n° 12 a subi de plus une transfusion pour compenser une perte de sang importante.

Outre l'arrêt de Pindione, l'observation n° 19 a été traitée par la vitamine K1.

Pour tous ces malades, les urines sont redevenues très vite claires dès le lendemain de l'accident, et le T de P est remonté.

c) *Hémorragies importantes* (obs. n° 17) :

Le T de P a marqué une chute importante dès le lendemain de l'administration de Pindione, et le T de HH a révélé une hypocoagulabilité très importante de 21/11.

Ici également nous n'avons pas eu le résultat de nos tests le jour même, et, la nuit suivante, le malade a eu une hématurie brutale abondante avec frissons, état de choc.

Nous avons traité rapidement ce malade par :

— Arrêt de Pindione ;

— Vitamine K1 ;

— Transfusion de sang frais et de plasma concentré.

Le taux de prothrombine est remonté rapidement à 50 % et les urines ont été claires en deux jours.

De tous ces accidents, dont la proportion semble importante en rapport du petit nombre de nos observations, nous pouvons dégager les remarques suivantes :

1) Les résultats des tests nous ont été communiqués trop tard. Nous aurions pu éviter ces hémorragies, ou les réduire, en adaptant les doses de Pindione aux résultats d'une analyse plus rapide.

2) Les hémorragies ne se sont produites que chez des malades dont le taux de prothrombine s'est abaissé au-dessous de 40 % ; il semble que ce taux soit un bon compromis pour obtenir une hypocoagulabilité légère mais suffisante pour éviter la thrombose, tout en constituant une sécurité contre l'hémorragie.

3) Les hémorragies survenues après traitement se sont vite révélées à travers le point faible que constitue la plaie opératoire. Par contre nous n'avons jamais constaté ces accidents en d'autres points de l'organisme malgré le terrain particulier de certains malades (hypertension, autres lésions vasculaires, fragilité des vaisseaux).

4) Lorsque ces accidents surviennent, nous disposons de moyens efficaces et rapides pour les combattre :

— Arrêt de l'anticoagulant qui fait remonter en 12 heures le T de P :

— Injection de vitamine K1 naturelle, très active, qui remonte le T de P en quelques heures ;

— Transfusion de sang frais ou plasma frais en cas d'hémorragie importante pour lutter contre la spoliation et apporter immédiatement les facteurs qui manquaient à l'hémostase normale

Grâce à ce traitement bien conduit, nous avons toujours enrayé rapidement les accidents survenus.

Chapitre X

APPLICATION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SYSTEMATIQUE EN FONCTION DES PREMIERES DONNEES RECUEILLIES

Pendant les deux derniers mois de notre expérimentation, nous avons traité systématiquement par Pindione tous nos opérés de la prostate en tenant compte des premiers résultats obtenus.

Nous pouvons faire état d'une dizaine d'observations de clientèle privée que le Docteur Caissel a bien voulu nous confier, et de dix observations prises à l'hôpital.

— Nous avons employé Pindione tôt, le 4e jour et parfois même le 3e jour après l'intervention.

— Les premières doses prescrites ont été relativement faibles (1 c.).

— Les examens ont été réduits, nous nous sommes heureusement fiés aux résultats du T de P souvent complétés par ceux du T de HH.

— Ces derniers examens ont été faits par notre laboratoire de la Clinique Urologique, les résultats nous ont été donnés précocement, ainsi nous avons pu réajuster les doses de Pindione nécessaire pour obtenir une hypocoagulabilité modérée.

Sur cette dernière série de malades nous n'avons eu aucun accident hémorragique bien que dans quelques cas (chez trois opérés) le T de P soit descendu bas : 19 %, 15 % et même 5 %).

Le T de P a chuté, en 24 à 48 heures, mais de façon extrêmement variable, en fonction des réactions individuelles des malades aux antivitamines K.

Les doses de Pindione prescrites, guidées par les résultats du T de P, ont permis, chez tous ces opérés, de maintenir ce taux entre 40 % et 60 %.

CONCLUSION

La thérapeutique anticoagulante peut être appliquée avantageusement en chirurgie prostatique dans la prévention des thromboses, quand elle est soumise à des règles d'application bien définies.

Tout au long de notre travail nous avons dégagé les points essentiels que nous devons suivre sur le plan chirurgical, dans la prescription du médicament et dans la surveillance du traitement.

Sur le plan chirurgical :

Une hémostase parfaite réduit au minimum le point faible représenté par la plaie opératoire et diminue considérablement les risques d'hémorragie inhérents au traitement précoce par les anticoagulants.

Prescription du médicament :

La flèche d'hypercoagulabilité post-opératoire fréquemment rencontrée aux environs du quatrième jour souligne l'intérêt du traitement précoce à doses faibles, établissant une hypocoagulabilité modérée.

Toutes nos observations indiquant un taux de prothrombine voisin de 40 % n'ont pas eu d'hémorragie. Il est donc prudent de ne pas effondrer ce taux et de se maintenir aux environs de cette valeur.

Surveillance du traitement :

Malgré les précautions prises sur les points précédents, les réactions individuelles sont difficiles à prévoir. Ainsi certains malades en hypocoagulabilité nette n'ont pas eu d'hématuries alors que d'autres ayant des tests relativement moins perturbés ont saigné et nous ont fait

redouter une hémorragie abondante et durable. Il ne saurait donc s'agir de schéma thérapeutique standard. La surveillance du traitement est donc indispensable.

Nous nous sommes appuyés sur de nombreux tests qui, en pratique courante, sont astreignants et onéreux. Cependant, comme dans toutes nos observations, il existe une bonne corrélation entre le degré d'hypocoagulabilité et le degré d'hypoprothrombinémie, nous pouvons nous appuyer sur ce dernier et en vérifier l'efficacité par le test de tolérance à l'héparine. Les résultats de ces examens doivent être obtenus sans retard pour réajuster au besoin les doses d'anticoagulants.

Nos observations sont trop peu nombreuses pour avoir une valeur statistique et nous les publions à titre de premier résultat, tout en continuant notre travail.

Vu : *Le Professeur*,
LHEZ.

Vu : *Le Doyen*,
G. LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 4 décembre 1961.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Alexander (B.), André de Kries, Goldstein (R.). — Prothrombin : A critique of methods for its determination and their clinical significance. *The New England J. of Med.* 240, 403-413, 1949.

Auzas (F.). — *Thèse Lyon,* 1956.

Beaumont (J.-L.). — Traitement anticoagulant. Théorie pratique. *Revue du Praticien,* avril 1960.

Beaumont (J.-L.). — Nouvelle méthode de mesure de la tolérance à l'héparine « in vitro ». *Revue Française d'Et. Clin. et Biol.,* n° 3, mars 1958.

Beaumont (J.-L.). — Physiologie de la coagulation du sang. *France Médicale,* 7, 35-45, 1956.

Beaumont (J.-L.), Gelé (P.). — Etude des effets de la phényl-indane-dione et de l'ester éthylique de la dicoumarine sur la coagulation du sang. *Sang,* 24, 748-761, 1953.

Beaumont (J.-L.), Maurice (P.), Rogowsky (M.) et Lenègre (J.). — Les accidents du traitement anticoagulant.

Beaumont (J.-L.), Scebatl et Lenègre (J.). — La prophylaxie des thromboses et des embolies par le traitement anticoagulant prolongé. *Sem. Hôp.,* 30-62, 3467-3474, 1954.

Beaumont (J.-L.) et Tarrit (A.). — Les accidents hémorragiques survenus au cours de 1 500 traitements anticoagulants. *Le Sang,* 26-7-681, 1955.

Bjerkelund (C.-J.). — The effect of phenylindanedione on plasma prothrombin and factor 5 levels and a comparaison with the effect of Dicoumarol. *Scand. J. of Clin. Lab. Invest.,* 2-83-91, 1950.

Blaustein (A.-V.). — Clinical assay of a new prothrombopenic agent. *Canad. Med. Assoc. J.* 62-5, 471-476, 1950.

Blaustein (A.-V.). — Clinical aspects of the anticoagulant phenylindianedione. Blood Clotting and Allied Problems. 3d *conference Josiah Macy Fundation,* 40-56, 1950.

Blaustein (A.-V.). Croce (J.-J.), Alberian (M.) and Rickey (N.). — Preliminary report on the clinical use of a new anticoagulant. *P.I.D., Circulation,* 1-5, 1195-1204, 1950.

Blaustein (A.-V.), Schnayerson (N.), Wallach (R.). — Clinical use of a new anticoagulant : phenylindanedione. Report of 400 cas. *Am. J. Med.*, 14-6, 704-706, 1953.

Binet (J.-P.), Langlois (J.). — Traitement préventif de la thrombose veineuse des membres inférieurs en chirurgie. *Revue du Praticien*, avril 1960.

Bonparis (A.). — Le test de tolérance *in vitro* à l'héparine dans le contrôle de la thérapeutique anticoagulante. *Médecine et Laboratoire*, 10, 263-267, déc. 1951.

Bourde (C.) et Hedvedowsky (J.-L.). — Résultats éloignés du traitement anticoagulant dans les thromboses veineuses des membres. *Marseille Médical*, 9, 573-590, 1955.

Breda (R.), Ferrari (A.), Sideri (G.). — Remarques sur l'action anticoagulante de la phényl-indane-dione et sur sa neutralisation avec Vit. K 1. *Atti della Societa Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche*, 8-1, 1953.

Brown (A.) and Douglas (A.-S.). — The anticoagulant effect of phenylindanedione thrombo-embolic discorders. *Am. J. Méd. Sc.*, 225, 495, 1953.

Brown (K.-W.), Mac Millan (R.-L.). — The anticoagulant effect of phenylindanedione in thrombo-embolic discorders. *Am. J. Med. Sc.*, 225, 5, 1953.

Burt (C.). — Long term out. patient anticoagulant therapy. *Conférence Internationale sur les Thromboses et embolies*, Bâle, 1954, 745-750.

Chabrier (J.). — Contribution à l'étude de la maladie thrombo-embolique. Imprimerie Foulon, Paris, 1953.

Dejardin (L.) et Mascart (P.). — Etude du test de résistance à l'héparine chez les opérés. *J. Int. Chir.*, 10, 384, 1950.

Dimitresco (Th.). — Contribution à l'étude du traitement de la maladie thrombo-embolisante. Efficacité, sécurité, innocuité de la phényl-indane-dione. *Thèse Paris*, 1954.

Ducos (J.), Bierme (R.). — Physiopathologie de l'hémostase spontanée. *La Vie Médicale* (1957, 37, p. 889).

Ducos (J.), Bierme (R.). — Renseignements fournis par les tests d'hémostase dans le diagnostic des syndromes hémorragiques, *La Vie Médicale*, 1957, 37, p. 938.

Ducos (J.). — Un nouveau test de consommation de la prothrombine sensibilisée par l'héparine. *Le Sang*, 1956, 27, 9, p. 947.

Fabre (P.). — Adénomectomie. *Encycl. Méd. Chir.* 18555, A 60, p. 1, 2, 3, 4. 18555 A 70 p. 5, 6, 7, 8, 9.

Fabre (P.), Lhez (A.), Caissel (J.), Talazac (A.). — Réflexions sur l'adénome prostatique et l'adénomectomie. *Cinquante troisième Congrès Français d'Urologie*, Paris, octobre 1959.

Favre-Gilly (J.), Ithier (Mlle S.), Blanc (R.), Morel-Milbet (M.-F.), Croizat (P.) et Froment (R.). — La Médication Anticoagulante dans la Prévention et le Traitement des Accidents veineux post-opératoires. *Lyon Chirurgical*, 47, 7-825-844, 1952.

Favre-Gilly (J.), Molho (D.), Ithier (S.), Cotte (J.), Froment (R.). — Un anticoagulant de synthèse, la phényl-indane-dione ; comparaison avec le dicoumarinyl-acétate d'Ethyle. *Rev. Lyon de Méd.*, 2, 1, 17-24, 1953.

Favre-Gilly (J.) et Thouverez (J.-P.). — Les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants (à propos de 32 observations). *Rev. Lyon de Méd.* 5-5, 181-192, 1956.

Foucault (J.). — Comment prescrire et traiter les incidents du traitement anticoagulant. *J. de Méd. et de Chirurgie pratique*, 130, 2e numéro de décembre 1959.

Frileux (C.). — Les anticoagulants en chirurgie. *Sem. Hôp.* 26, 4032-4037, 1950.

Gley (P.), Delor (J.). — Action antivitaminique P de la PID. *Bull. Soc. Biol.* 20, 11, 12, 691-693, 1948.

Goinard (P.), Pélissier (G.), Mme Bernollin (F.). — Notre pratique actuelle de l'anticoagulothérapie préventive. *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, mai 1961.

Guégüen (J). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'action hypoprothrombinémiante de la phényl-indane-dione. *Thèse*, Paris, 1948.

Guégüen et Soulier (J.-P.). — Action de la phényl-indanedione sur le taux de prothrombine utilisation de la PID. en clinique humaine). *Rev. Hémat.* 3-185-195, 1948.

Guttas (G. C.), Moloney (W. C.), Sise (H. S.). — Studies on the anticoagulant phenylindane-dione. The effect of emulsified vitamin K on phenylindanedione induced hypoprothrombinemia. *Blood the J. of Hematology* 8, 1, 1953.

Jaques (L. B.), Gordon and Lepp. — A new prothrombopenic drug phenylindadione. — *Canad. Medic. Ass. J.*, 62, 5, 465-470, 1950.

Jaques (L. B., Lepp and Gordon (E.). — Experimental aspects of the anticoagulant : phenylindanedione. *Blood clotting and allied problms 3 d Conference Josah, Macy Fundatiun* 22-28, 1950.

Jaques (L. B.), Taylor, Lepp. — Action of P.I.D. on the prothrombin time. *Feder. Proccedings,* 8, 81-92, 1949.

Kruesi (O. R.) and Schilling (F. J.). — The clinical evaluation of phenylindanedione as an anticoagulant. *The New England J. of Med.*, 251, 927-931, 1954.

Larrieu (M.). — La vitamine K1 dans le traitement des hypothrombinémies secondaires à la dicoumarine. *Thèse*, Paris 1952.

Le Brigand (J.). — Le traitement des thromboses veineuses chirurgicales. *Rev. praticien* 1, 293, 1951.

Meunier (P.), Mentzer, Molho (D.). — Sur l'activité antivitaminique K d'une Indane-dione. *C. R. Ac. Sci.* 224, 1666, 1947.

Meunier (P.), Mentzer (C.), Molho (D.). — Note rectificative concernant l'activité antivitaminique K des « Phényl-indane-dione ». *Presse Médicale* 62, 30, 642-643, 1954.

Mac Millan (R. L.) and Brown (K. W. C.). — Haemorrhage in anticoagulant therapy. *The Canadian Médic. Assoc. J.* 69, 279, 1953.

Molho (D.). — Mode d'action de la 2-phényl-indane-dione 1-3 ; intervention sur un septième fecteur de la coagulation. *C. R. As. Sci.*, 236, 1323-1325, 1952.

Norman, Makous. — Severe drug sensitivity reaction to phenindione. *The J. of the Amer. Med. Ass.*, 155, 739-741, 1954.

Owren (P. A.). — The action of dicoumarol and phenylindanedione on prothrombin, proconvertin and proaccelerin. *Pro. Int. Congr. Haemat. Cambrigde* 1950.

Poilleux et Piussa (Ph.). — Traumatismes chez les vieillards. *Revue du Praticien*, mai 1958.

Preston (F. W.), O'Connor (R.), Thompson (C. E.) and Christensen (E. N.). — Clinical use of the anticoagulant phenylindanedione. *Circulation* 6, 515, 1925.

Quick (A. J.). — The physiology and pathology of hemostasis *Lea and Feliger*, édit., Philadelphia 1951.

Raynaud (R.), Bernasconi (P.), Brochier (M.). — Le traitement anticoagulant au long cours. *Sem. Hôp.* 64, 6 juillet 1957.

Rometti. — Phlébites et embolies pulmonaires de l'adénome prostatique. *Soc. Fr. Urol. du Sud-Ouest,* mars 1960.

Roskam (J.). — Etiologie et physiologie des thromboses veineuses. *Revue du Praticien,* avril 1960.

Roskam (J.), Hugues (J.), Bouameaux (Y.) et Salmon (J.). — The part played by platelets in the formation of an efficient hemostatic plug. *Thromb. Diath. Haem.,* 1959, 3, 510.

Scalp (P.), Soulier (J. P.) et Monsaingeon (A.). — Etude des tests de l'hémostase chez les opérés. *Progres Méd.* 10, 4, 1948.

Simon (J. J.). — Contribution à l'étude de la maladie thrombo-embolique par la phényl-indane-dione. *Thèse Paris,* 1950.

Sise (H. S.), Adamis (D.) and Kimball (D. M.). - Studies on the anticoagulant Pheinindione. *J. Lab. and Clinic Med.* 49, 1, 69-83, 1957.

Soulier (J. P.). — Les anticoagulants. *Rev. Pathol. comp. et hyg. Gen.* 52, 219, 1952.

Soulier (J. P.). — Etude des thromboses ; indications et utilisation des anticoagulants dans le traitement des thromboses. *Sem. Hôp. Paris* 26, 70, 1950.

Soulier (J. P.). — Modifications apportées à la technique du test de tolérance à l'héparine « in vitro ». *Sem. Hôp. Paris* 27, 18, 1951.

Soulier (J. P.) et Larrieu (M. J.). — Les anticoagulants en thérapeutique.

Soulier (J. P.) et Larrieu (M. J.). — Etude analytique des temps de Quick allongés. Dosages de la prothrombine, de la proconvertine, de la proaccélérine. *Sang* 1952, 23, n° 7, 549, 559.

Soulier (J. P.) et Lebolloch (A. G.). — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro » dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. *Presse Médicale* 58, 1031-1033, 1950.

Soulier (J. P.) et Le Bollock (A. G.). — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro », dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. *Le Sang* 22, 122, 1951.

Soulier (J. P.) et Gueguen (J.). — Action hypoprothrombinémiante (anti K.) de la Phényl-indane-dione étudiée expérimentalement chez le lapin ; son application chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.* 141, 1007-1011, 1947.

Soulier (J. P.), Gueguen (J.). — Action de la phényl-indanedione sur le taux de la prothrombine. *Rev. Hémat.* 3, 180, 1948.

Shoskes (M.), Geyer (R. P.), Yee (G. S.) et Stare (F. J.). — Traitement de l'hypothrombinémie provoquée chez le chien par le dicoumarol au moyen d'une émulsion de vitamine K1, administrée par voie I.V. *J. Labo. Clin. Méd.*, octobre 1950, 36, n° 4, 531-536.

Talazac (A.). — Vascularisation de la Prostate. *Thèse Toulouse*, 1958.

Tarrit (A.). — Les accidents hémorragiques du traitement anticoagulant, d'après l'analyse de 1 500 traitements. *Thèse Paris*, 1955.

Toohey (M.). — Clinical trial of phenylindanedione as an anticoaulant. *British Medical J.* 1, 650-652, 1953.

Toohey (M.). — Antagonism of anticoagulants dicumarol, tromexan and phenylindonedione by vitanime K1. *British Med. J.* 2, 27, 687-690, 1952.

Van Buskirt (W. C.). — The effect of intraveinous injection of emulsified vitamine K1 on the hypoprothrombinemia induced by tromexan. *New Engl. J. Med.*, 248 57, 1953.

Van Itallie (Th. B.), Geyer (R. P.) and Stare (F. J.). — Vitamine K1 emulsions in bischydrozycoumarin emergencies résult of intraveinous administration. *J.A.M.A.* 147, 1652, 1951.

Verne (J. H.) et de Montrichard (M^me^ C.). — A propos de la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique post-opératoire en chirurgie générale. *Mém. Acad. Chir.*, 3 juin 1959, p. 493. - Discussion Thomeret-Germain, Soupault, Auguier, Sénèque, A. Sicard, Merle d'Aubigné, Monod.

— Fractions coagulantes préparées à partir du plasma sanguin. - Travail du Centre National « La Transfusion Sanguine ». *Annales Pathologie-Biologie*, décembre, 1959.

Virenque (J.), Pasquier (M.) et Lareng (L.). — Prévention des thromboses veineuses post-opératoires par l'emploi systématique chez l'adulte des anticoagulants de synthèse. Toulouse, Juillet 1959.